

PCT

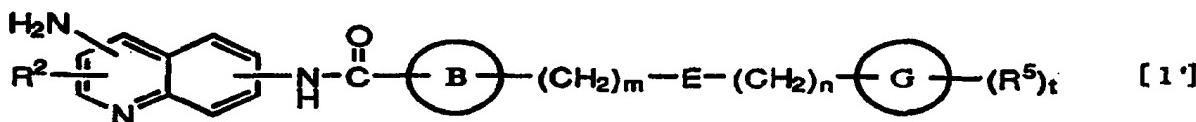
世界知的所有権機関  
国際事務局  
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 <b>A61K 31/165, 31/415, 31/495, 31/47, C07D 215/38, 215/42, 401/12, 405/12, 409/12, 235/28, 241/42, C07C 235/42</b>	A1	(11) 国際公開番号 <b>WO99/48492</b>  (43) 国際公開日 1999年9月30日(30.09.99)
(21) 国際出願番号 <b>PCT/JP99/01462</b>		
(22) 国際出願日 1999年3月23日(23.03.99)		
(30) 優先権データ 特願平10/100029 1998年3月26日(26.03.98)	JP	(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日本たばこ産業株式会社(JAPAN TOBACCO INC.)[JP/JP] 〒105-8422 東京都港区虎ノ門二丁目2番1号 Tokyo, (JP)		
(72) 発明者; および		
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 新海 久(SHINKAI, Hisashi)[JP/JP]		添付公開書類 国際調査報告書
伊藤隆夫(ITO, Takao)[JP/JP]		
山田英喜(YAMADA, Hideki)[JP/JP] 〒569-1125 大阪府高槻市紫町1番1号		
日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka, (JP)		
(74) 代理人		
弁理士 高島 一(TAKASHIMA, Hajime) 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号 (湯木ビル) Osaka, (JP)		

## (54) Title: AMIDE DERIVATIVES AND NOCICEPTIN ANTAGONISTS

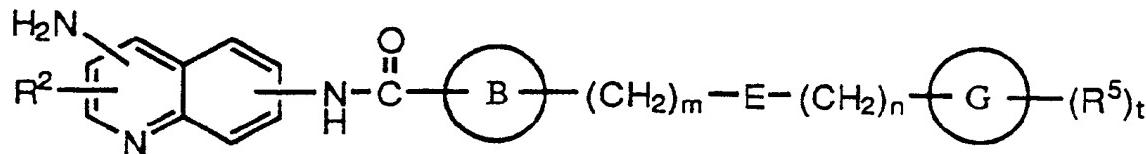
(54) 発明の名称 アミド誘導体及びノシセプチンアンタゴニスト



## (57) Abstract

Compounds represented by general formula (1') and nociceptin antagonists containing the compounds [1'] as the active ingredient wherein R<sup>2</sup> represents optionally hydroxylated lower alkyl, amino, etc.; the ring B represents phenyl, thiienyl, etc.; E represents a single bond, -O-, -S-, etc.; the ring G represents aryl, a heterocycle, etc.; R<sup>5</sup> represents halogeno, hydroxy, lower alkyl optionally substituted by, for example, halogeno, etc.; t is 0 or an integer of from 1 to 5, provided that when t is 2 to 5, then R<sup>5</sup>'s may be the same or different; m is 0 or an integer of from 1 to 8; and n is 0 or an integer of from 1 to 4. The compounds [1'] exert an analgesic effect on serious pains such as postoperative pain via a nociceptin inhibitory action. Utilization of specific amide derivatives including the compounds [1'] as nociceptin antagonists or analgesic agents.

本発明は、下記一般式 [1']



[1']

(式中、R<sup>2</sup>は水酸基に置換されてもよい低級アルキル基又はアミノ基等であり、環Bはフェニル基、チエニル基等であり、Eは単結合、—O—、—S—等であり、環Gはアリール基、複素環基等であり、R<sup>5</sup>はハロゲン原子；水酸基；ハロゲン原子等によって置換されてもよい低級アルキル基等であり、tは0又は1乃至5の整数であり、tが2乃至5の整数であるときR<sup>5</sup>は同一若しくは異なってもよく、mは0又は1乃至8の整数であり、nは0又は1乃至4の整数である。)で表される化合物、及び化合物[1']を有効成分として含有してなるノシセプチンアンタゴニストに関する。化合物[1']はノシセプチン拮抗阻害作用を介し、術後疼痛等の激しい痛みに対し鎮痛効果を示す。本発明はまた、化合物[1']を含めたある種のアミド誘導体のノシセプチンアンタゴニスト又は鎮痛剤としての用途に関する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

A E	アラブ首長国連邦	D M	ドミニカ	K Z	カザフスタン	R U	ロシア
A L	アルバニア	E E	エストニア	L C	セントルシア	S D	スーダン
A M	アルメニア	E S	スペイン	L I	リヒテンシュタイン	S E	スウェーデン
A T	オーストリア	F I	フィンランド	L K	スリ・ランカ	S G	シンガポール
A U	オーストラリア	F R	フランス	L R	リベリア	S I	スロベニア
A Z	オゼルバイジャン	G A	ガボン	L S	レソト	S K	スロヴァキア
B A	ボズニア・ヘルツェゴビナ	G B	英国	L T	リトアニア	S L	シエラ・レオネ
B B	バルバドス	G D	グレナダ	L U	ルクセンブルグ	S N	セネガル
B E	ベルギー	G E	グルジア	L V	ラトヴィア	S S	スワジランド
B F	ブルガリア	G H	ガーナ	M A	モロッコ	T D	チャード
B G	ブルガリア	G M	ガンビア	M C	モナコ	T G	トーゴー
B J	ベナン	G N	ギニア	M D	モルドヴァ	T J	タジキスタン
B R	ブラジル	G W	ギニア・ビサオ	M G	マダガスカル	T Z	タンザニア
B Y	ベラルーシ	G R	ギリシャ	M K	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	T M	トルクメニスタン
C A	カナダ	H R	クロアチア	M K	共和国	T R	トルコ
C F	中央アフリカ	H U	ハンガリー	M L	マリ	T T	トリニダッド・トバゴ
C G	コンゴー	I D	インドネシア	M N	モンゴル	U A	ウクライナ
C H	イスス	I E	アイルランド	M R	モーリタニア	U G	ウガンダ
C I	コートジボアール	I L	イスラエル	M W	マラウイ	U S	米国
C M	カメルーン	I N	インド	M X	メキシコ	U Z	ウズベキスタン
C N	中国	I S	アイスランド	N E	ニジエール	V N	ヴィエトナム
C R	コスタ・リカ	I T	イタリア	N L	オランダ	Y U	ヨーロッパ
C U	キューバ	J P	日本	N O	ノールウェー	Z A	南アフリカ共和国
C Y	キプロス	K E	ケニア	N Z	ニュージーランド	Z W	ジンバブエ
C Z	チェコ	K G	キルギスタン	P L	ボーランド		
D E	ドイツ	K P	北朝鮮	P T	ポルトガル		
D K	デンマーク	K R	韓国	R O	ルーマニア		

## 明細書

### アミド誘導体及びノシセプチンアンタゴニスト

#### 技術分野

本発明は、新規なアミド誘導体又は製薬上許容し得るそれらの塩を含むノシセプチンアンタゴニストに関する。更に詳しくは、選択的に Opioid receptor like-1 受容体に作用することでノシセプチンアンタゴニストとして鎮痛効果を有し、痛み特に激しい痛み或るいは痛覚過敏及びアロディニア等の知覚神経異常による痛みの治療に有用な新規なアミド誘導体又は製薬上許容し得るそれらの塩を有効成分として含む鎮痛剤に関する。また本発明は、ある種のアミド誘導体のノシセプチンアンタゴニスト及び鎮痛剤としての新規な用途に関する。

#### 背景技術

痛みは誰にでもある感覚であり、生存信号或るいは警告信号として重要な役割を担っている。

一方、外傷、外科手術、炎症等により引き起こされる痛み、更には傷害が回復した後の神経の損傷・機能障害等から生じる慢性的な痛みは臨床上の大きな問題の一つである。また、慢性的な痛みにより自律神経障害、運動障害、及び精神障害を生じることもあり、痛みそのものが他の病気の原因ともなり得る。

また、通常の痛い刺激に対して反応の亢進を示す痛覚過敏、正常な場合痛みを感じない刺激に対し痛みを感じるアロディニア等の知覚神経異常による痛みも知られている。

鎮痛薬はその主な作用部位によって中枢性鎮痛薬、末梢性鎮痛薬に分けられる。また、痛みは自律神経反応や感情等が複雑に絡み合って生じるため、鎮静薬、抗不安薬、抗うつ薬、睡眠薬、鎮痙薬、血管拡張薬等が鎮痛補助薬として用いられる。

中枢性鎮痛薬は、麻薬性鎮痛薬、非麻薬性鎮痛薬、解熱性鎮痛薬に大別される。

麻薬性及び非麻薬性オピオイドは術後疼痛や心筋梗塞、火傷等の激しい痛みに用いられている。これら鎮痛薬は強力な鎮痛作用に加え、痛みへの恐怖感を除く作用も持ち合わせ著しい効果を示す。しかし、麻薬性鎮痛薬は、身体依存性、精神依存性を示

し、薬物依存による退薬症状を発現する。また、その他の副作用として呼吸抑制作用、恶心、嘔吐、便秘、排尿困難等の症状が現れるため、その使用が制限されると言う欠点を持つ。

解熱性鎮痛薬は、歯痛、筋肉痛等の表在痛には有効であるが、内臓痛には無効とされる。その解熱作用は視床下部体温調節中枢に作用し、鎮痛作用は主に末梢神経を介する作用であると言われるがその中枢作用機序は不明な点が多い。その鎮痛効果は一般に麻薬性及び非麻薬性オピオイドより低く、よって臨床では激しい痛みに対しては副作用の少ない範囲で慎重に麻薬性及び非麻薬性オピオイドが用いられる。

ヒトにおけるモルヒネの髄腔内投与による鎮痛作用が確認され臨床応用されて以来20年以上経過した現在でも、鎮痛作用に伴う種々の副作用や脊髄に対する組織毒性等の点から、モルヒネを明らかに凌駕する薬剤は出現していない。

また、神経の損傷・機能障害等によって起こる疼痛には、現在通常臨床で使用されている鎮痛薬、例えば解熱性鎮痛薬・麻薬性鎮痛薬に対し抵抗性を示し、有効な鎮痛作用を示さない症状も見られる。

よって安全性と有効性を兼ね備えた鎮痛剤特に耽溺性を有さない強力な鎮痛剤、或るいは痛覚過敏及びアロディニア等の知覚神経異常に対する鎮痛剤の開発が望まれている。

痛みは、侵害的な刺激（化学的刺激、機械的刺激、熱刺激）で組織障害が起ったときに遊離する発痛物質が知覚神経終末の痛覚受容器（自由神経終末）を興奮させることによって発生し、その情報が大脳皮質に至り痛みとして認識される。また、内臓痛は内臓平滑筋の収縮により、知覚神経が機械的に伸展され興奮することに起因するとされる。

痛覚の大部分は2種類の細い神経纖維A $\delta$ 及びC線維によって伝達され、強い機械刺激は有髓のA $\delta$ 線維を、鈍い痛みは無髓のC線維を伝導する。発痛物質の代表としてプラジキニン、セロトニン、ヒスタミン等が挙げられ、神経終末に存在する痛みの受容器に作用する。末梢組織の炎症部位で合成されるプロスタグランジンの様に発痛物質の作用の助長に関わる物質も存在する。これら痛覚纖維（一次求心性纖維）は脊

髓後角の表層部でシナプスを形成する。一次求心性纖維は興奮性アミノ酸或いはサブスタンスP等の痛覚伝達物質を介し侵害受容ニューロンを興奮させ、その情報は脊髓後角から、延髄、視床、大脳皮質へと伝わる。

圧及び触覚は主としてより太いA<sub>β</sub> 纖維により伝達され、痛覚神経纖維と同様に情報を知覚神経終末から脊髓後角、視床、大脳皮質へと伝える。

痛覚に関するオピオイド受容体はこれら脊髄視床路の各所に存在し、呼吸抑制作用及び催吐作用等の作用は延髄のオピオイド受容体への作用によるものである。オピオイドによる鎮痛作用は脊髄、延髄、視床及び大脳皮質に作用し強い鎮痛効果を表すが、視床及び大脳皮質の抑制作用は主作用ではなく、脊髓後角ニューロンにおけるオピオイド受容体への直接的な抑制作用と中脳及び延髄を介する下行性抑制作用による脊髓後角ニューロンへの抑制作用がその主作用とされる。

触覚では同じ強さの刺激を持続的に加えると次第に刺激を感じなくなる現象が見られる。痛みの場合この順応は起こりにくいが、知覚神経への長期的な刺激による神経伝達物質の持続的な放出が神経細胞の興奮性或いは情報伝達効率を変化させることにより慢性疼痛を引き起こすと考えられている。また、γ-アミノ酪酸（GABA）及びグリシン等の抑制性神経伝達物質は、それぞれの受容体が活性化されると神経の興奮を抑制する働きを持つ。知覚神経への反復刺激によりこれら神経伝達の抑制作用の働きが鈍ることがアロディニアを引き起こす一因として考えられているが、これら慢性疼痛、痛覚過敏及びアロディニアの発症メカニズムに関する知見は未だ乏しい。

この様に知覚神経伝達には興奮性神経纖維、抑制性神経纖維が複雑に絡み合い調節されており、それに係わる神経伝達物質が数多く存在することが明らかになってきたため、有効な鎮痛作用を示す薬剤を求めるためのターゲットも多く存在する様になった。

1973年脳内のモルヒネ受容体の発見に続き、1975年鎮痛作用を有する内因性ペプチドであるエンケファリンが初めて単離・発見された。オピオイドペプチドと称され痛覚情報の伝達を抑える作用を有するこれらモルヒネ様ペプチドは、現在までに20種以上が知られるようになった。

これらモルヒネを含むオピオイドはオピオイド受容体に作用する。オピオイド受容体には数種のサブタイプの存在が知られ、モルヒネが高い親和性を示す $\mu$ 受容体、エンケファリンが高い親和性を示す $\delta$ 受容体、ダイノルフィンが高い親和性を示す $\kappa$ 受容体がその基本となる。

この中で、 $\mu$ 受容体の関与が鎮痛作用に重要であることは古くから知られており、その機構の解明も最も進んでいる。オピオイド拮抗薬の各サブタイプへの禁断症状誘発能の検討等により、モルヒネの耽溺性は、主として $\mu$ 受容体を介する作用であると考えられている。

Opioid receptor like-1 (ORL-1) 受容体は、オピオイド受容体と高い相同意を有するにもかかわらず、従来のオピオイドリガンドは結合しない受容体として1993年にクローニングされた\*1\*2。これに次いで、1995年にORL-1受容体の内因性リガンドとして、アミノ酸17個からなるペプチドが単離、構造決定され、Nociceptin (ノシセプチン；或るいはOrphanin FQ) と命名された\*3\*4 (\*1; FEBS Lett., 341, 33-38, 1994) (\*2; FEBS Lett., 347, 284-288, 1994) (\*3; Nature, 377, 532-535, 1995) (\*4; Science, 270, 792-794, 1995)。

ノシセプチンのアミノ酸配列は内因性オピオイドペプチドであるDynorphin A (ダイノルフィンA) と類似である。ダイノルフィンAは $\kappa$ 受容体アゴニストとして鎮痛作用を示すが、ORL-1受容体との結合は弱く活性を持たないとされる\*5。また、ノシセプチンはオピオイド受容体には極めて強くしか結合せず\*6、マウスへのホットプレートテスト\*7 或るいはマウスの両後肢による下腹部へのScratching、両後肢へのbiting及びlicking (SBL) 行動誘発テスト\*8 等の痛覚テストにより痛みの情報伝達に促進的に働いていることが明らかとなつた。これらの報告により、ノシセプチンとORL-1受容体は互いに特異的な親和性を示し、かつオピオイドペプチドとは逆に痛みを誘発或るいは増幅するペプチドであることが知られ、現在その作用メカニズムに関する研究が進められている (\*5; Eu

r. J. Pharmacol., 321, 97, 1997) (\*6; J. Biol. Chem., 271, 23642, 1996) (\*7; 麻酔, 45, 1060-1066, 1996) (\*8; 第18回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム要旨集, 11-14, 1997)。

また、ORL-1受容体は、大脳皮質、視床下部、脊髄等の中枢神経系で多く発現していること\*9、ノシセプチンが痛覚一次求心性纖維の終着する脊髄後角の表層部に多く分布することが示されており\*10、ノシセプチンの痛覚伝達は中枢神経系作用が主作用であると考えられている (\*9; J. Neurochemistry, 64, 34-40, 1995) (\*10; NeuroReport 7, 3021-3025, 1996)。

また、ノシセプチン投与により侵害受容過感受性(痛覚過敏\*3\*4・アロディニア\*11)を誘発することを示す報告がなされ、熱及び触覚による興奮性の刺激を増幅していることが示されている (\*11; Molecular Brain Research, 43, 96-104, 1996)。

この様な状況下で、ノシセプチン拮抗作用を示す物質としては、ノシセプチン類似のポリペプチド、モルヒネ類似構造の $\kappa$ 受容体アンタゴニストであるナロキソンベンゾイルヒドラゾンにORL-1受容体親和性が見られる他は報告されておらず、ORL-1受容体に対し特異的な拮抗作用を示す薬剤の開発には至っていない。

キノリン骨格を有する鎮痛剤としては、オピオイド或るいは麻醉薬拮抗性の鎮痛剤として、特開昭63-264460 (EP 277794; BOC Inc.)、その他の作用機序を示す鎮痛剤として特開昭62-503030 (US 5104884; アルカロイダベギエスティギヤル, 抗真菌作用)、WO 96/13485 (EP 807105; 藤沢薬品工業株式会社, ブラジキニンアンタゴニスト)、WO 96/11930 (Smithkline Beecham P. L. C., セロトニン受容体アンタゴニスト)、特開昭59-210084 (US 4839366; キエシ・ファルマチエウチチ・エッセ・ピ・ア, プロスタグラランジン合成阻害)、特開昭54-73784 (US 4293549; レオ・ファーマシューティカル・プロダクツ・リミテッド・

エイ／エス)、FR 1557928 及び FR 1543405 (M. Robert ARIES) 等が知られているが、これらの発明中には本発明の構造を有する化合物は開示されておらず、かつ本発明のごとくノシセプチン或るいはORL-1受容体に対する作用に関しての記載は一切ない。

一方、鎮痛以外の用途を持ち、構造的に本発明化合物と類似のキノリン骨格を有する化合物として、DE 831100 及び DE 947552 (抗血中寄生生物剤)、WO 97/14681 (骨代謝異常治療薬)、特開昭63-99069 (US 4753951; 抗精神薬)、特開平2-167265 (US 5019574; 精神神経機能改善薬)、Journal of American Chemistry Society (76, 3703-3708, 1956) (抗菌剤)、HU 34479 {イミダゾ[4, 5-c]キノリン誘導体 (鎮痛薬) の合成中間体としてキノリン骨格の開示} 等に類似の化合物が示されているがいずれにも鎮痛薬として有効であるとする記載は見られない。

#### 発明の開示

これらの知見によりノシセプチン拮抗作用を有する薬剤は、痛み特に術後疼痛等の激しい痛み或るいは痛覚過敏、アロディニア等の知覚神経異常による痛みに有効な薬剤となり、また、ORL-1受容体に対し選択的な作用を示すことで顕著な副作用を示さない安全な薬剤となり得る。

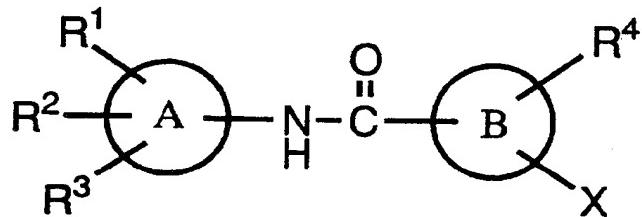
従って、本発明は既存の鎮痛薬とは異なった作用機序を示すノシセプチン拮抗作用を介する薬剤を提供することを目的とする。

また本発明は、ノシセプチン拮抗作用を示し、鎮痛剤として有用な新規化合物を提供することを目的とする。

本発明者らは、上記課題を解決すべく銳意研究を重ねた結果、鎮痛作用を有する新規化合物を見出し本発明を完成するに至った。

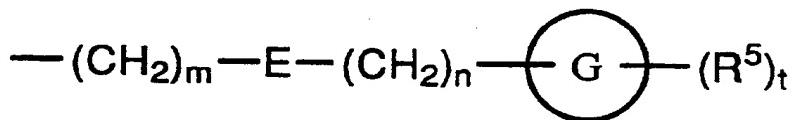
より詳しくは下記(1)乃至(20)に示す通りである。

(1) 下記一般式[1]



[1]

[式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>はそれぞれ同一若しくは異なって水素原子、水酸基によって置換されてもよい低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基又はジ低級アルキルアミノ基であり、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>はそれぞれ同一若しくは異なって水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基であり、環Aはアリール基又は複素環基であり、環Bはフェニル基、チエニル基、フリル基、ピロリル基、ピロリジニル基、オキサゾリル基又はシクロヘキセニル基であり、Xは水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基によって置換されてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基、アミノ基、シアノ基又は

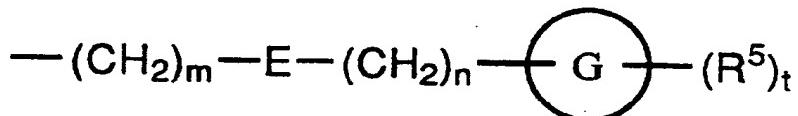


(式中、Eは単結合、 $-\text{CH}=\text{CR}^6-$ （式中、R<sup>6</sup>は水素原子又はアリール基である。）、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^7-$ （式中、R<sup>7</sup>は水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシカルボニル基である。）、カルボニル基、スルフィニル基又は $-\text{NHCO}-$ であり、環Gはアリール基、複素環基、シクロアルキル基又は縮合アリール基であり、R<sup>5</sup>はハロゲン原子；水酸基；低級アルコキシ基によって置換されてもよい低級アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、低級アルカノイルオキシ基の何れかによって置換されてもよい低級アルキル基；低級アルコキシ基によって置換されてもよい低級アルコキシ基；アミノ基；低級アルキルアミノ基；ジ低級アルキルアミノ基；ニトロ基；シアノ基；低級アルカノイル基；低級アルカノイルオキシ基；カルボキシ基；低級アルコキシカルボニル基；低級アルキルスルホニル基又はフェニル基であり、tは環G上の置換基の数を表す0又は1乃至5の整数であり、tが2乃至5の整数であるときR<sup>5</sup>は

同一若しくは異なってもよく、mは0又は1乃至8の整数であり、nは0又は1乃至4の整数である。}である。]で表されるアミド誘導体又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含有してなるノシセプチアンタゴニスト。

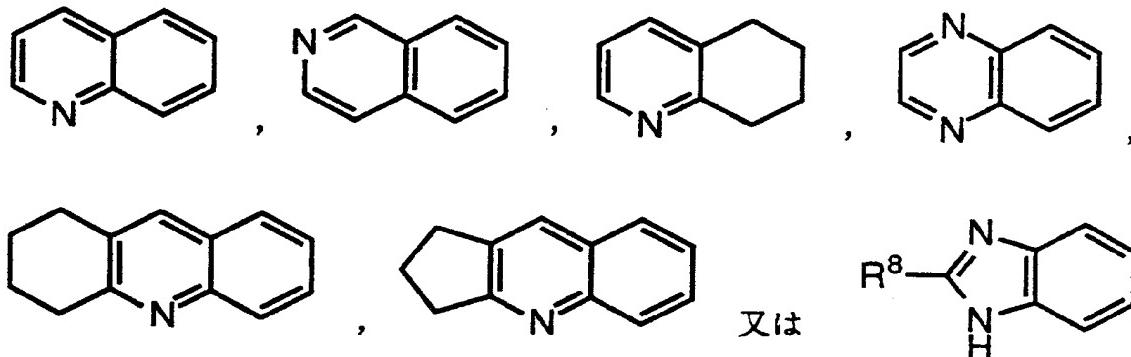
(2) 環Aがキノリル基である(1)記載のアミド誘導体又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含有してなるノシセプチアンタゴニスト。

(3) 環Bがフェニル基であり、Xが



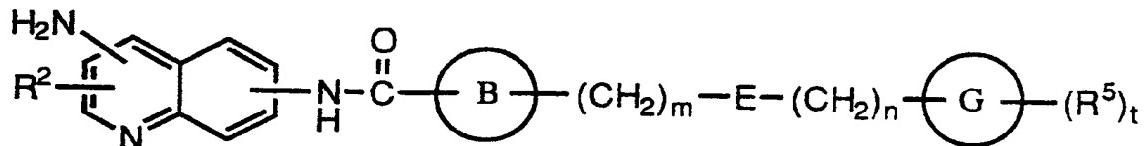
(式中、E、環G、R<sup>5</sup>、t、m及びnは(1)記載の通りである。)である(1)記載のアミド誘導体又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含有してなるノシセプチアンタゴニスト。

(4) 環Aが



(式中、R<sup>8</sup>は低級アルキルチオ基である。)である(3)記載のアミド誘導体又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含有してなるノシセプチアンタゴニスト。

(5) 下記一般式 [1']

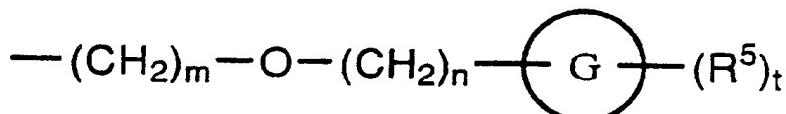


[1']

(式中、R<sup>2</sup>、環B、E、環G、R<sup>5</sup>、t、m及びnは(1)記載の通りである。)で表されるアミド誘導体又は製薬上許容されるその塩。

(6) 環Bがフェニル基であり、R<sup>2</sup>が低級アルキル基である(5)記載のアミド誘導体又は製薬上許容されるその塩。

(7) キノリン骨格上のアミノ基が4位に置換し、R<sup>2</sup>がメチル基でありかつキノリン骨格上の2位に置換し、Eが—O—でありかつ



(式中、環G、R<sup>5</sup>、t、m及びnは(1)記載の通りである。)で示される置換基が環Bであるフェニル基の2位に置換する(6)記載のアミド誘導体又は製薬上許容されるその塩。

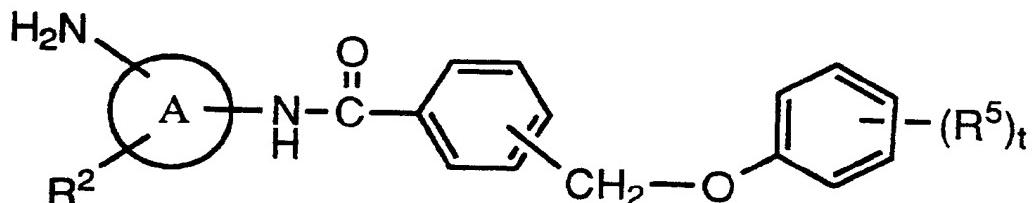
(8) N—(4—アミノ—2—メチル—6—キノリル)—2—[(4—エチルフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N—(4—アミノ—2—メチル—6—キノリル)—2—[(2, 4—ジクロロフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N—(4—アミノ—2—メチル—6—キノリル)—2—(フェノキシメチル)ベンズアミド 塩酸塩、N—(4—アミノ—2—メチル—6—キノリル)—2—[(4—メトキシフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N—(4—アミノ—2—メチル—6—キノリル)—2—[(3, 5—ジメチルフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N—(4—アミノ—2—メチル—6—キノリル)—2—[(3, 4—ジメトキシフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N—(4—アミノ—2—メチル—6—キノリル)—2—[(4—ニトロフェノキシ)メチル]ベンズアミド、N—(4—アミノ—2—メチル—6—キノリル)—2—[(2, 3—ジメトキシフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N—(4—アミノ—2—メチル—6—キノリル)—2—[(3—メチルフェノキシ)メチル]ベンズアミド、N—(4—アミノ—2—メチル—6—キノリル)—2—[(3, 5—ジメトキシフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N—(4—アミノ—2—メチル—6—キノリル)—2—[(4—クロロフェノキシ)メチル]

ベンズアミド 塩酸塩、N-[(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(4-アセチルフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N-[(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(4-ヒドロキシフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N-[(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(4-メトキシメトキシフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N-[(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(4-メトキシフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N-[(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(4-シアノフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N-[(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(4-メチルフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N-[(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(4-トリフルオロメチルフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N-[(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(2-ニトロフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N-[(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(2-ニトロフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N-[(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(4-アセトキシフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N-[(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(2-メトキシフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N-[(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(4-アミノフェノキシ)メチル]ベンズアミド 二塩酸塩、N-[(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(3-クロロフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N-[(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(4-フルオロフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N-[(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(3,4-ジクロロフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N-[(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(2-クロロフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N-[(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(4-ジメチルアミノフェノキシ)メチル]ベンズアミド 二塩酸塩、N-[(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(4-tert-ブチルフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N-[(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-(4-ビフェニルオキシメチル)ベンズアミド

塩酸塩、N-(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(4-イソプロピルフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N-(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(4-ニトロフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N-(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(4-ブロモフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N-(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(4-プロピルフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N-(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(3-フルオロフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N-(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(3-トリフルオロメチルフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、メチル 4-[2-{N-(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)カルバモイル}ベンジルオキシ]安息香酸 塩酸塩、N-(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(4-ヨードフェノキシ)メチル]ベンズアミド、N-(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-(3-ピリジルオキシメチル)ベンズアミド 塩酸塩、4-[2-{(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)カルバモイル}ベンジルオキシ]安息香酸 塩酸塩、N-(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(3-シアノフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N-(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(4-メシリルフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N-(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(2-クロロ-4-エチルフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N-(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(4-クロロ-3-メチルフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N-(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(2-クロロ-4-メチルフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N-(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(4-エチルフェノキシ)メチル]ベンズアミド、N-(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(4-クロロ-3-メチルフェノキシ)メチル]ベンズアミド、4-[2-{(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)カルバモイル}ベンジルオキシ]ベンジル 酢酸 塩酸塩、N-(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(4-ヒドロキシメチルフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩及びN-(4-アミノ

—2—メチル—6—キノリル) —2—[(4—エチルフェノキシ) メチル] ベンズアミド 塩酸塩 一水和物からなる群より選ばれる(7)記載のアミド誘導体又は製薬上許容されるその塩。

(9) 下記一般式 [1'']



[1'']

(式中、環A、R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>及びtは(1)記載の通りである。)で表されるアミド誘導体又は製薬上許容されるその塩。

(10) (5)乃至(9)のいずれかに記載のアミド誘導体又は製薬上許容されるその塩と製薬上許容される担体を含有してなる医薬組成物。

(11) (5)乃至(9)のいずれかに記載のアミド誘導体又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含有してなるノシセプチンアンタゴニスト。

(12) (1)乃至(9)のいずれかに記載のアミド誘導体又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含有してなる鎮痛剤。

(13) (1)乃至(9)のいずれかに記載のアミド誘導体又は製薬上許容されるその塩を投与することを含む、ノシセプチン拮抗作用を発現させる方法。

(14) (1)乃至(9)のいずれかに記載のアミド誘導体又は製薬上許容されるその塩を投与することを含む、痛みの治療方法。

(15) (1)乃至(9)のいずれかに記載のアミド誘導体又は製薬上許容されるその塩のノシセプチンアンタゴニストを製造するための使用。

(16) (1)乃至(9)のいずれかに記載のアミド誘導体又は製薬上許容されるその塩の鎮痛剤を製造するための使用。

(17) (1)乃至(9)のいずれかに記載のアミド誘導体又は製薬上許容されるその塩と製薬上許容される担体を含有するノシセプチン拮抗用医薬組成物。

(18) (17) 記載の医薬組成物、及び該医薬組成物をノシセブチン拮抗用途に使用することができる、又は使用すべきであることを記載した、該医薬組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。

(19) (1) 乃至 (9) のいずれかに記載のアミド誘導体又は製薬上許容されるその塩と製薬上許容される担体を含有する鎮痛用医薬組成物。

(20) (19) 記載の医薬組成物、及び該医薬組成物を鎮痛用途に使用することができる、又は使用すべきであることを記載した、該医薬組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。

本明細書において使用する各置換基及び各部位の定義は、次の通りである。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であり、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^{5'}$ において好ましくは塩素原子である。

「低級アルキル基」とは、炭素数1乃至6の直鎖又は分岐鎖アルキル基を表し、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられる。

好ましくは炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖アルキル基であり、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^7$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 及び $R^{2'}$ においてより好ましくはメチル基であり、 $R^{5'}$ においてより好ましくはメチル基又はエチル基である。

「低級アルコキシ基」とは、そのアルキル部位が上記定義の「低級アルキル基」であるアルキルーオキシ基である。具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロピルオキシ基、tert-ブロキシ基等が挙げられる。

「低級アルキルチオ基」とは、そのアルキル部位が上記定義の「低級アルキル基」であるアルキルーチオ基である。具体的にはメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、tert-ブチルチオ基等が挙げられる。

好ましくはそのアルキル部位が炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖アルキル基であり、 $R^8$ においてより好ましくはメチルチオ基である。

「低級アルカノイル基」とは、そのアルキル部位が上記定義の「低級アルキル基」

であるアルキルカルボニル基である。具体的にはアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ピバロイル基等が挙げられる。

好ましくはそのアルキル部位が炭素数 1 乃至 4 の直鎖又は分岐鎖アルキル基であり、 $R^5$ においてより好ましくはアセチル基である。

「低級アルキルスルホニル基」とは、そのアルキル部位が上記定義の「低級アルキル基」であるアルキルスルホニル基である。具体的にはメシル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、 $t\text{e}\text{r}\text{t}$ -ブチルスルホニル基等が挙げられる。

好ましくはそのアルキル部位が炭素数 1 乃至 4 の直鎖又は分岐鎖アルキル基であり、 $R^5$ においてより好ましくはメシル基である。

「低級アルカノイルオキシ基」とは、そのアルキル部位が上記定義の「低級アルキル基」であるアルキルカルボニルオキシ基である。具体的にはアセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、ピバロイルオキシ基等が挙げられる。

好ましくはそのアルキル部位が炭素数 1 乃至 4 の直鎖又は分岐鎖アルキル基であり、 $R^5$ においてより好ましくはアセトキシ基である。

「低級アルコキカルボニル基」とは、そのアルキル部位が上記定義の「低級アルキル基」であるアルキルオキシカルボニル基である。具体的にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、 $t\text{e}\text{r}\text{t}$ -ブトキシカルボニル基等が挙げられる。

好ましくはそのアルキル部位が炭素数 1 乃至 4 の直鎖又は分岐鎖アルキル基である。 $R^5$ においてより好ましくはメトキシカルボニル基であり、 $R^7$ においてより好ましくは $t\text{e}\text{r}\text{t}$ -ブトキシカルボニル基である。

「水酸基によって置換されてもよい低級アルキル基」とは、上記定義の「低級アルキル基」が 1 若しくは複数個の水酸基に置換されてもよいものであり、無置換のアルキル基を含む。具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ヒドロキシメチル基、1, 2-ジヒドロキシエチル基、2-(ヒドロキシメチル)ブチル

基等が挙げられる。

$R^1$ 及び $R^2$ において好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基及びヒドロキシメチル基であり、より好ましくは、メチル基及びエチル基である。

「低級アルコキシ基によって置換されてもよい低級アルキル基」とは、上記定義の「低級アルコキシ基」によって置換されてもよい上記定義の「低級アルキル基」であり、無置換のアルキル基を含む。具体的にはメチル基、エチル基、メトキシメチル基、エトキシメチル基、2-(メトキシメチル)ブチル基等が挙げられる。

好ましくはその基幹のアルキル部位が炭素数1乃至4の直鎖アルキル基であり、Xにおいてより好ましくはメトキシメチル基である。

「低級アルコキシ基によって置換されてもよい低級アルコキシ基」とは、上記定義の「低級アルコキシ基」によって置換されてもよい上記定義の「低級アルコキシ基」であり、無置換のアルコキシ基を含む。具体的にはメトキシ基、エトキシ基、メトキシメトキシ基、メトキシエトキシ基、2-(メトキシメチル)ブチルオキシ基等が挙げられる。

好ましくはその基幹のアルキル部位が炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖アルキル基であり、 $R^5$ においてより好ましくはメトキシ基、メトキシメトキシ基である。

「低級アルコキシ基によって置換されてもよい低級アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、低級アルカノイルオキシ基の何れかによって置換されてもよい低級アルキル基」とは、上記定義の「低級アルキル基」が同一若しくは異なって、1若しくは複数個の上記定義の「低級アルコキシ基によって置換されてもよい低級アルコキシ基」、上記定義の「ハロゲン原子」、水酸基若しくは上記定義の「低級アルカノイルオキシ基」で置換されてもよいものであり、無置換のアルキル基を含む。具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、1,2-ジヒドロキシエチル基、アセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、ブロモメチル基、トリフルオロメチル基、メトキシメトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基等が挙げられる。

好ましくはその基幹のアルキル部位が炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖アルキル基

である。R<sup>5</sup>においてより好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、ヒドロキシメチル基、アセトキシメチル基、トリフルオロメチル基及びメトキシメトキシメチル基であり、更に好ましくはエチル基である。

「低級アルキルアミノ基」とは、そのアルキル部位が上記定義の「低級アルキル基」であるモノアルキルアミノ基である。具体的にはメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、tert-ブチルアミノ基等が挙げられる。

好ましくはそのアルキル部位が炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖アルキル基であり、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>においてより好ましくはメチルアミノ基である。

「ジ低級アルキルアミノ基」とは、そのアルキル部位が同一若しくは異なって上記定義の「低級アルキル基」であるジアルキルアミノ基である。具体的にはジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、N-イソプロピル-N-イソブチルアミノ基等が挙げられる。

好ましくはそのアルキル部位が炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖アルキル基であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>においてより好ましくはジメチルアミノ基である。

「低級アルケニル基」とは、炭素数1乃至6の直鎖アルケニル基を表し、ビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテン基、1,3-ブタジエニル基、2,4-ブタジエニル基、1-ペンテニル、1,3-ペンタジエニル基及び1,3,5-ヘキサトリエニル基等が挙げられる。

Xにおいて好ましくはビニル基である。

「アリール基」とは、炭素数6乃至18の芳香族炭化水素基でありフェニル基、ナフチル基、アントリル基、インデニル基、アズレニル基、フルオレニル基、フェナントリル基、ピレニル基等が挙げられる。

環Aにおいて好ましくはフェニル基及びナフチル基であり、より好ましくはフェニル基である。環G及びR<sup>6</sup>において好ましくはフェニル基である。

また、環Gがフェニル基であるとき、置換基R<sup>5</sup>の好ましい置換位置はパラ位である。

「複素環基」とは、ヘテロ原子として酸素原子、窒素原子、硫黄原子のいずれかを

1種あるいは複数種、1個あるいは複数個含み、環を構成する原子数が5乃至20の環式化合物基である。具体的にはピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピロリル基、チエニル基、フリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾイミダゾリル基、イミダゾリジニル基、インドリニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、クロマニル基、モルホリニル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、キナゾリニル基、キノキサリル基、シンノリニル基、ブテリジニル基、4H-キノリジニル基、カルバゾリル基、1, 3, 5-トリアジニル基、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロアクリジニル基、2, 3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ[b]キノリル基等が挙げられる。

環Gにおいて好ましくはピリジル基、ベンゾフラニル基及び2, 3-ジヒドロベンゾフラニル基であり、より好ましくは2, 3-ジヒドロベンゾフラニル基である。

環Aにおいて好ましくは、ヘテロ原子として窒素原子を1個あるいは複数個含み、環を構成する原子数が9乃至14の環式化合物基であり、より好ましくはキノリル基、イソキノリル基、キノキサリル基、ベンゾイミダゾリル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロアクリジニル基及び2, 3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ[b]キノリル基であり、更に好ましくはキノリル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロアクリジニル基及び2, 3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ[b]キノリル基である。

なお、環Aがキノリル基であるとき、R<sup>1</sup>がアミノ基でありかつ4位に置換することが好ましく、R<sup>2</sup>が低級アルキル基でありかつ2位に置換することが好ましく、-NHC(O)-は6位に置換することが好ましい。

「シクロアルキル基」とは炭素数3乃至8個の飽和シクロアルキルである、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基及びシクロオクチル基を表す。

環Gにおいて好ましくはシクロヘキシル基である。

「縮合アリール基」とは、上記定義の「シクロアルキル基」が縮合した上記定義の「アリール基」であり、環を構成する炭素数が5乃至18の環式化合物基である。具体的には、インダニル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3-ナフチル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-アントリル基、1, 2, 3-トリヒドロアズレニル基等である。

環Gにおいて好ましくは、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチル基である。

「保護されたアミノ基」とは、通常の化学合成に用いられるアミノ保護基で保護されたアミノ基であり、保護基として具体的にはホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基、ベンジルオキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、フタロイル基、ベンジル基、トシリル基等が挙げられる。

「カルボキシ基の保護基」とは、通常の化学合成に用いられるカルボキシ基の保護基であり、具体的にはメチル基、メトキシエトキシメチル基、フェナシル基、フタルイミドメチル基、エチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基、2-メチルチオエチル基、tert-ブチル基、ベンジル基、p-ニトロベンジル基、p-メトキシベンジル基、tert-ブチルジメチルシリル基等が挙げられる。

「水酸基の保護基」とは、通常の化学合成に用いられる水酸基の保護基であり、具体的にはトリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、メチル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、tert-ブチル基、トリチル基、テトラヒドロピラニル基、メトキシメチル基、メトキシエトキシエチル基、アセチル基、ベンゾイル基等が挙げられる。

上記一般式[1]、[1']、[1"]の各記号の定義において好ましい態様を以下に示す。

環Gにおいて好ましくはアリール基である。

R<sup>5</sup>において好ましくは、ハロゲン原子；低級アルコキシ基によって置換されてもよい低級アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、低級アルカノイルオキシ基の何れかによって置換されてもよい低級アルキル基；低級アルコキシ基によって置換されても

よい低級アルコキシ基；ニトロ基；シアノ基；低級アルカノイル基であり、より好ましくは低級アルコキシ基によって置換されてもよい低級アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、低級アルカノイルオキシ基の何れかによって置換されてもよい低級アルキル基である。

$t$ において好ましくは0又は1乃至2の整数であり、より好ましくは1である。

$E$ において好ましくは単結合又は-〇-であり、さらに好ましくは-〇-である。

$E$ が-〇-のとき、 $m$ において好ましくは1乃至7の整数であり、より好ましくは1であり、 $n$ において好ましくは0である。 $E$ が単結合のとき好ましくは、 $m+n$ が2のものである。

また、上記一般式〔1〕で示される化合物においては、種々の異性体が存在する。例えば、幾何異性体としてE体及びZ体が存在し、また、不斉炭素原子が存在する場合は、これらに基づく立体異性体としての鏡像異性体及びジアステレオマーが存在する。場合によっては互変異性体が存在し得る。従って、本発明の範囲にはこれらすべての異性体及びそれらの混合物が包含される。

また、「製薬上許容されるその塩」とは、上記一般式〔1〕、〔1'〕又は〔1''〕で示される化合物と無毒の塩を形成するものであればいかなる塩でもよく、例えば塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸；又はシュウ酸、マロン酸、クエン酸、フマル酸、乳酸、リンゴ酸、コハク酸、酒石酸、酢酸、グルコン酸、アスコルビン酸、メチルスルホン酸、ベンジルスルホン酸等の有機酸；又は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、水酸化アンモニウム等の無機塩基；又はメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン、グアニジン、コリン、シンコニン等の有機塩基；又はリジン、アルギニン、アラニン等のアミノ酸と反応させることにより得ることができる。なお、本発明においては各化合物の含水物或いは水和物及び溶媒和物も包含される。

また、本発明においては各化合物のプロドラッグ及び代謝物も包含される。「プロドラッグ」とは、化学的又は代謝的に分解し得る基を有し、生体に投与された後、元の

化合物に復元して本来の薬効を示す本発明化合物の誘導体であり、共有結合によらない複合体及び塩を含む。

本発明化合物を医薬製剤として用いる場合、通常それ自体公知の製薬上許容される担体、賦形剤、希釈剤、增量剤、崩壊剤、安定剤、保存剤、緩衝剤、乳化剤、芳香剤、着色剤、甘味剤、粘稠剤、矯味剤、溶解補助剤、その他添加剤、具体的には水、植物油、エタノール又はベンジルアルコール等のアルコール、ポリエチレングリコール、グリセロールトリアセテート、ゼラチン、ラクトース、デンプン等の炭水化物、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラノリン、ワセリン等と混合して、常法により錠剤、丸剤、散剤、顆粒、坐剤、注射剤、点眼剤、液剤、カプセル剤、トローチ剤、エアゾール剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤等の形態となすことにより、全身的或るいは局所的に、経口若しくは非経口で投与することができる。

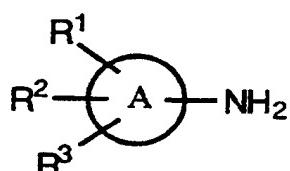
投与量は年齢、体重、症状、治療効果、投与方法等により異なるが、通常、成人ひとり当たり、1回に0.01mg乃至1gの範囲で、1日1回乃至数回が投与される。

次に、本発明を実施するための化合物の製造方法の一例を説明する。しかしながら、本発明化合物の製造方法はこれらに限定されるものではない。

また、各工程において、反応処理は通常行われる方法を行えばよく、単離精製、結晶化、再結晶化、シリカゲルクロマトグラフィー、分取HPLC等の慣用される方法を適宜選択し、また組み合わせて行えばよい。また、必要に応じて官能基に保護基を導入、脱保護を行って製造を行えばよい。

### 製法1

下記一般式 [I] の化合物の合成法を以下に示す。



[I]

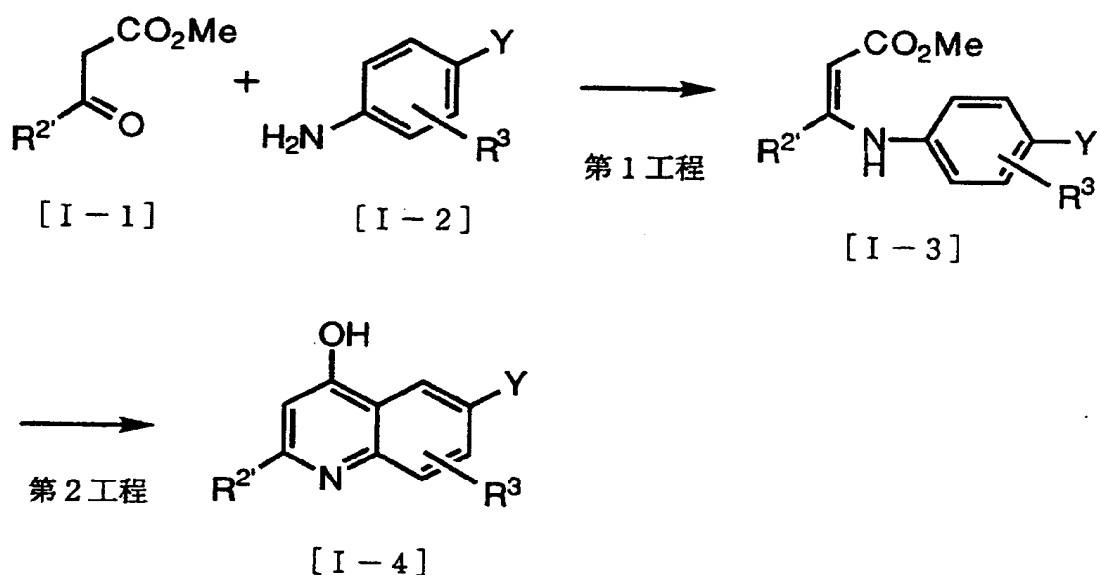
(式中、環A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は前述の通りである。)

環Aがキノリン環の場合、カンプス (Camps) のキノリン合成法、コンブ (Combes) のキノリン合成法、フリードレンダー (Friedlander) のキノリン合成法、クノル (Knorr) のキノリン合成法、ニーメントウスキイ (Niemantski) のキノリン合成法等を用いて合成することができる。また一部化合物は市販試薬として得ることもできる。

置換基を有するキノリン環の製法例を以下に挙げる。

#### 製法 1-1

本製法は  $\beta$ -ケト酸エステルとアニリン化合物との反応により 4-ヒドロキシキノリン化合物を得る方法である。



(式中、 $R^3$ は前述の通りであり、 $R^{2'}$ は低級アルキル基であり、Yはニトロ基又は保護されたアミノ基である。)

#### 第1工程

化合物 [ I - 1 ] と化合物 [ I - 2 ] をメタノール、エタノール、n-ブロパノール、イソブロパノール等のアルコール系溶媒中、室温若しくは加熱下で縮合することにより化合物 [ I - 3 ] を得ることができる。

#### 第2工程

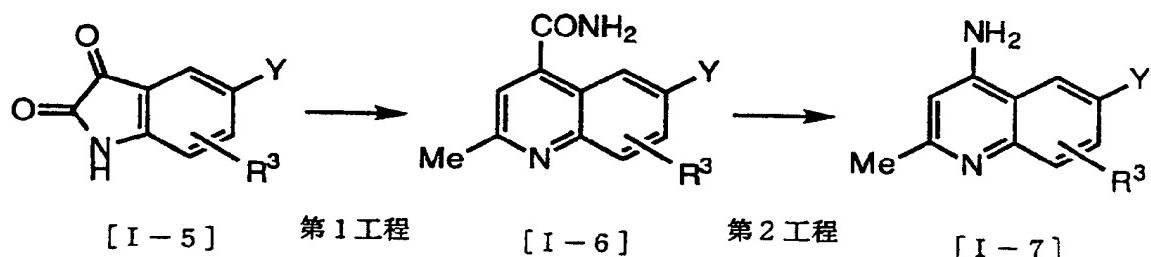
製法 1-1 の第 1 工程で得られる化合物 [I-3] を加熱した溶媒中に少量づつ加え、環化することにより化合物 [I-4] を得ることができる。

溶媒としては、ジフェニルエーテル若しくはジフェニルエーテルとジフェニルとの混合物、例えば Dowtherm A (商標登録名, Fluka) が好ましい。

なお、化合物 [I-1] において  $\beta$ -ケト酸エステルの  $\alpha$  位が低級アルキル基に置換されていても本製法を用いることができる。

#### 製法 1-2

本製法はイサチソニン化合物からキノリン化合物を得る方法である。



(式中、R<sup>3</sup>及びYは前述の通りである。)

#### 第1工程

化合物 [I-5]、アセトン及びアンモニア水を加圧下、加熱下で反応させることにより化合物 [I-6] を得ることができる。

#### 第2工程

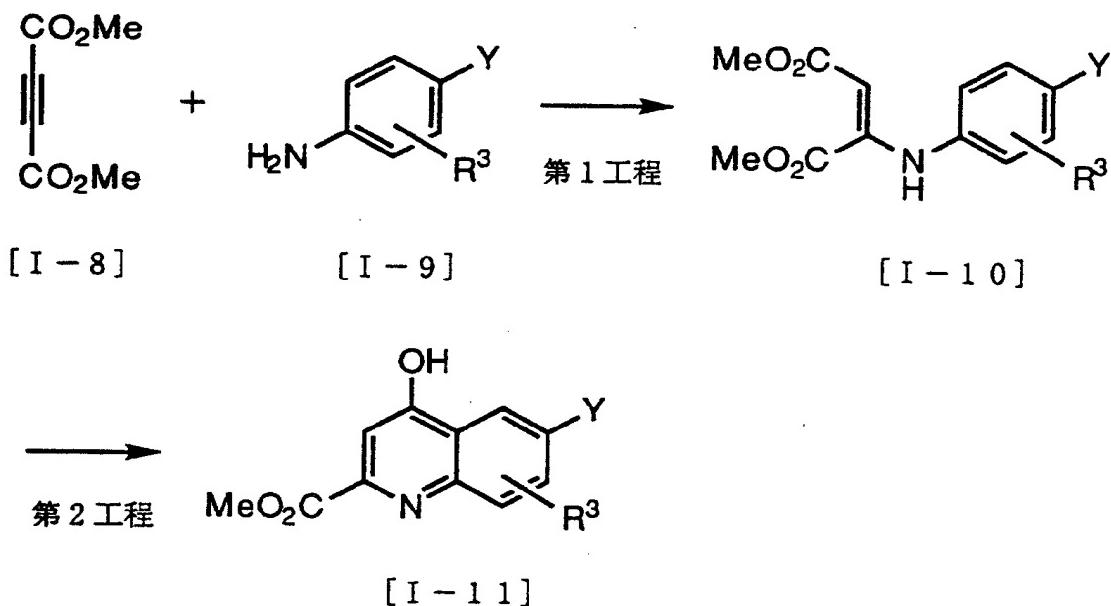
製法 1-2 の第 1 工程で得られる化合物 [I-6] を次亜塩素酸ナトリウム、次亜臭素酸ナトリウム等の酸化剤の存在下、冷却下で反応させ、次いでこの反応混合物を热水に滴下し更に加熱することにより化合物 [I-7] を得ることができる。

また、特定の置換基を導入する若しくは特定の置換位置に置換基を導入するため以下の製法を用いることができる。

#### 製法 1-3

本製法はアセチレンジカルボン酸エステル化合物とアニリン化合物より 4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルキノリン化合物を得る方法である。該化合物のメトキシカルボニル基は後工程で還元することによりヒドロキシメチル基に変換するこ

できる。



(式中、 $R^3$ 及びYは前述の通りである。)

#### 第1工程

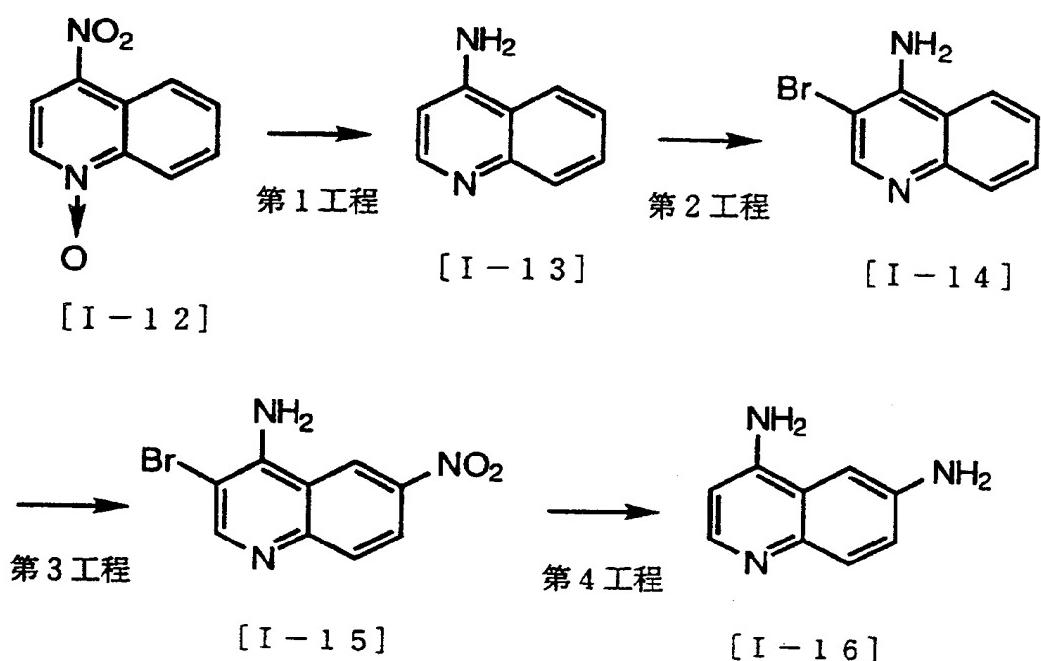
化合物 [I-8] と化合物 [I-9] を製法 1-1 の第1工程と同様にして縮合することにより化合物 [I-10] を得ることができる。

#### 第2工程

製法 1-3 の第1工程で得られる化合物 [I-10] を製法 1-1 の第2工程と同様にして環化することにより化合物 [I-11] を得ることができる。

#### 製法 1-4

本製法は4-ニトロキノリン-N-オキシド化合物より、4, 6-ジアミノキノリン化合物を得る方法である。



第1工程

化合物 [I-12] と金属鉄を塩酸、酢酸等の酸溶媒中、加熱下で反応させた後、溶液をアルカリ性にすることで化合物 [I-13] を得ることができる。

また、スズ又は塩化スズ(II)と濃塩酸；硫化ナトリウム水溶液の様な硫化アルカリ金属；接触還元等の通常用いられる還元法を用いてもよい。

第2工程

製法 1-4 の第 1 工程で得られる化合物 [I-13] を酢酸中、冷却若しくは室温下、臭素で処理しハロゲン化することにより化合物 [I-14] を得ることができる。

なお、臭素に代えて次亜塩素酸塩等の次亜ハロゲン酸塩、N-ブロムスクシンイミド等のハロゲン化剤を用いてハロゲン化することもできる。

第3工程

製法 1-4 の第 2 工程で得られる化合物 [I-14] を硫酸溶媒中、冷却下、濃硝酸を加えニトロ化することにより化合物 [I-15] を得ることができる。

また、硝酸一硫酸混合液に代えて、硝酸若しくは無機硝酸塩一硫酸を用いてニトロ化してもよい。

第4工程

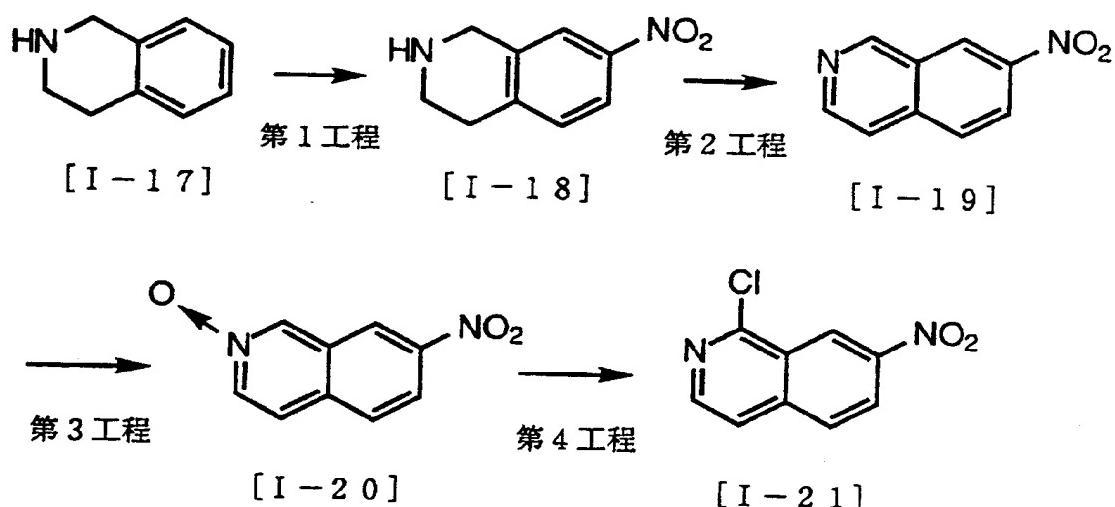
製法 1-4 の第 3 工程で得られる化合物 [I-15] をメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒中に塩酸若しくは臭化水素-酢酸溶液を加え、室温若しくは加熱下、常圧乃至高圧下で水素化触媒を用いて接触還元することにより化合物 [I-16] を得ることができる。

水素化触媒としてはパラジウム炭素、水酸化パラジウム、パラジウムブラック、ラネーニッケル、酸化白金等が挙げられる。

環Aがイソキノリン環の場合の合成例を以下に示す。

### 製法 1—5

本製法はテトラヒドロイソキノリンより 1-ハロゲノ-7-ニトロイソキノリンを得る方法である。



第1工程

化合物 [I-17] を製法1-4の第3工程と同様にしてニトロ化することにより化合物 [I-18] を得ることができる。

第2工程

製法 1-5 の第 1 工程で得られる化合物 [I-18] に、室温下でフレミー塩の 4% 炭酸ナトリウム水溶液を用いて数日間、脱水素反応を行うことにより化合物 [I-19] を得ることができる。

第3工程

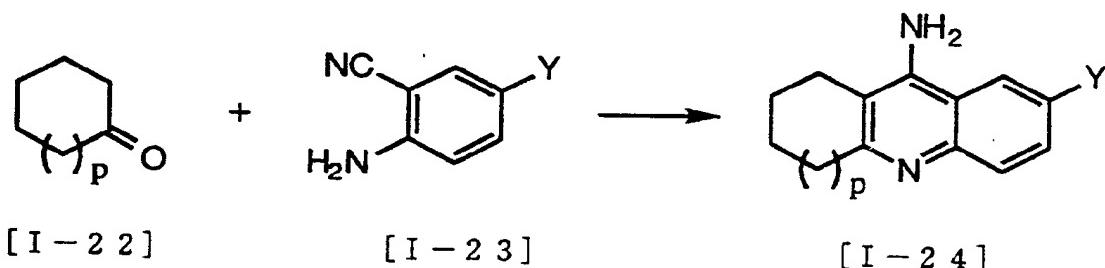
製法 1-5 の第 2 工程で得られる化合物 [I-19] をジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン系溶媒中、室温下で m-クロロ過安息香酸と反応させ N-オキシド化することにより化合物 [I-20] を得ることができる。

#### 第 4 工程

製法 1-5 の第 3 工程で得られる化合物 [I-20] をトルエン、キシレン等の炭化水素系溶媒中、加熱下でオキシ塩化リンと反応させることにより化合物 [I-21] を得ることができる。

#### 製法 1-6

本製法は飽和環状ケトンとアントラニロニトリル化合物との縮合反応によりシクロアルキル縮合キノリン化合物を得る方法である。



[I-22]

[I-23]

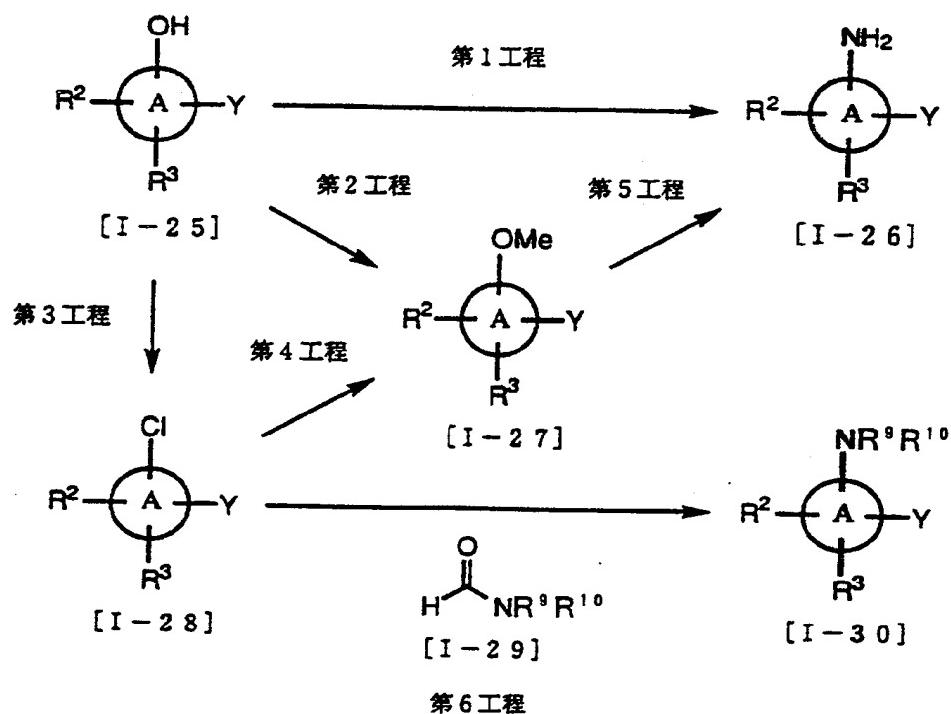
[I-24]

(式中、Yは前述の通りであり、pは0若しくは整数1である。)

化合物 [I-22] と化合物 [I-23] の混合物に加熱下、酸触媒として塩化亜鉛の様なルイス酸を加え縮合させることで化合物 [I-24] を得ることができる。

#### 製法 1-7

本製法は化合物の置換基をアミノ基又は置換アミノ基に置換する方法である。



(式中、環A、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 及びYは前述の通りであり、 $\text{R}^9$ は水素原子又は低級アルキル基であり、 $\text{R}^{10}$ は低級アルキル基である。)

### 第1工程

製法1-1で得られる或るいは市販試薬として得られる化合物  $[I - 25]$  をアセトニトリル又はジクロロエタン中、加熱下でイソシアニ酸クロロスルホニルを加え反応させることにより化合物  $[I - 26]$  を得ることができる。

### 第2工程

製法1-1で得られる或るいは市販試薬として得られる化合物  $[I - 25]$  を溶媒中、加熱若しくは室温下でアルキル化剤と反応させることにより化合物  $[I - 27]$  を得ることができる。

アルキル化剤としては図中に示されるメトキシ基を導入するためにはジメチル硫酸或るいはp-トルエンスルホン酸メチルを用いればよい。

溶媒としてはベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒が好ましい。

### 第3工程

製法1-1で得られる或るいは市販試薬として得られる化合物[I-25]を加熱下でオキシ塩化リン、五塩化リン等のハロゲン化剤と反応させた後、反応液をアルカリ性とすることにより化合物[I-28]を得ることができる。

### 第4工程

製法1-5又は製法1-7の第3工程で得られる或るいは市販試薬として得られる化合物[I-28]をメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコール溶媒中、加熱下で金属アルコキシドと反応させることにより化合物[I-27]を得ることができる。

金属アルコキシドとしては、図中に示されるメトキシ基を導入するためにはナトリウムメトキシドを用い、溶媒には対応するアルコール溶媒としてメタノールを選択する。

### 第5工程

製法1-7の第2工程又は製法1-7の第4工程で得られる或るいは市販試薬として得られる化合物[I-27]を加熱下で酢酸アンモニウム等のアミノ化剤と反応させることにより化合物[I-26]を得ることができる。

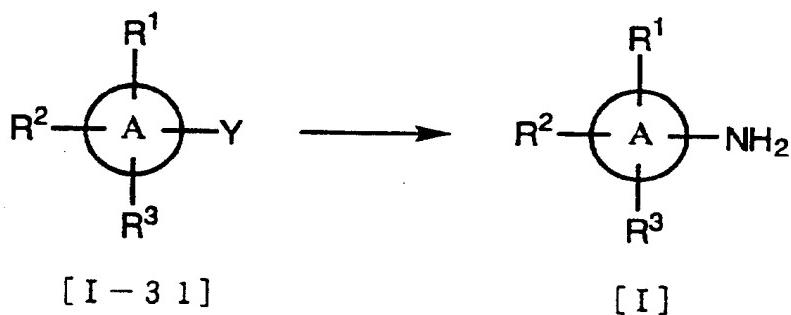
### 第6工程

製法1-7の第3工程で得られる或るいは市販試薬として得られる化合物[I-28]を炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の塩基の存在下、加熱下で化合物[I-29]と反応させることにより化合物[I-30]を得ることができる。

なお、本製法1-7における化合物[I-25]は製法1-3で得られる化合物[I-11]であってもよい。

### 製法1-8

本製法は化合物のアミノ保護基を脱離する或るいはニトロ基を還元する方法である。



(式中、環A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びYは前述の通りである。)

Yが保護されたアミノ基であるとき、保護基に応じた通常の脱保護法を用いる。

例えば保護基がアセチル基であるとき、製法1-7で得られる或るいは市販試薬として得られる化合物【I-31】に濃塩酸を加え、加熱し脱アセチル化することにより化合物【I】を得ることができる。

濃塩酸処理に換えて、濃アンモニア中加熱処理、水酸化カリウム処理等を施してもよい。

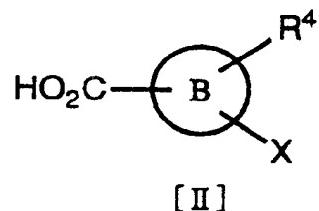
Yがニトロ基であるとき、通常のニトロ基の還元によるアミノ化法を用いる。例えば、製法1-7で得られる或るいは市販試薬として得られる化合物【I-31】を溶媒中、室温若しくは加熱下、常圧乃至高圧下で水素化触媒を用いて接触還元することにより化合物【I】を得ることができる。

溶媒としては1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；メタノール、エタノール、プロパン、ブタノール等のアルコール溶媒；酢酸エチル、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル；水若しくはそれらの混合溶媒が挙げられる。

水素化触媒としてはパラジウム炭素、水酸化パラジウム、パラジウムブラック、ラネーニッケル、酸化白金等が挙げられる。

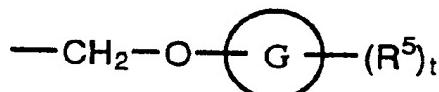
## 製法2

下記一般式【II】の化合物の合成法を以下に示す。



(式中、環B、R<sup>4</sup>及びXは前述の通りである。)

Xが

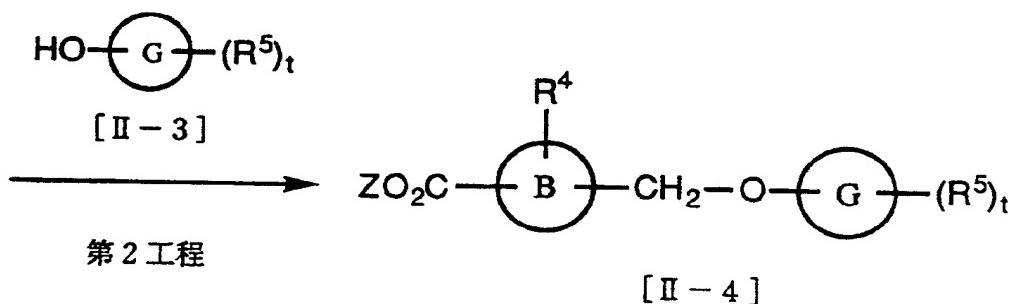
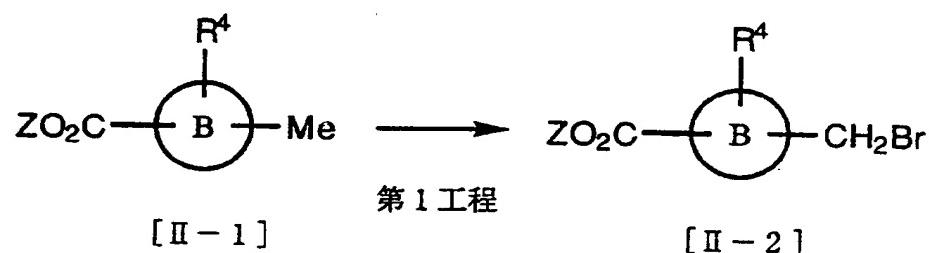


(式中、環G、R<sup>5</sup>及びtは前述の通りである。)

であるとき、以下の製法例が挙げられる。

#### 製法2-1

本製法はメチル置換カルボン酸化合物のメチル基をエーテル化する方法である。



(式中、環B、環G、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びtは前述の通りであり、Zはカルボキシ基の保護基である。)

#### 第1工程

化合物 [II-1] を四塩化炭素溶媒中、加熱下で過酸化ベンゾイル、アゾビスイソ

ブチロニトリル等のラジカル開始剤及びN-ブロムスクシンイミドと反応させることにより化合物 [II-2] を得ることができる。

## 第2工程

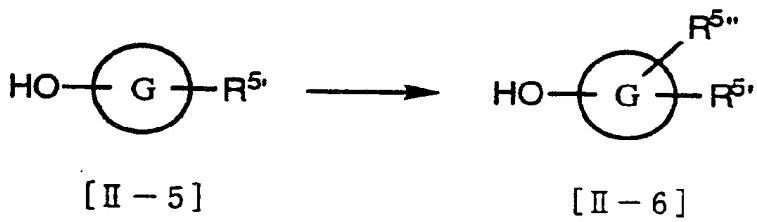
製法2-1の第1工程で得られる化合物 [II-2] を溶媒中、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基の存在下、加熱下で化合物 [II-3] と反応させることにより化合物 [II-4] を得ることができる。

溶媒としてはベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコール溶媒が挙げられる。

化合物 [II-3] の多くは市販試薬として容易に入手可能であるが、入手困難である化合物は以下の製法例を用いて合成することができる。

## 製法2-2

本製法は置換基を有する環状化合物にハロゲン原子を置換させる方法である。



(式中、環Gは前述の通りであり、 $R^5'$ は低級アルキル基であり、 $R^{5''}$ はハロゲン原子である。)

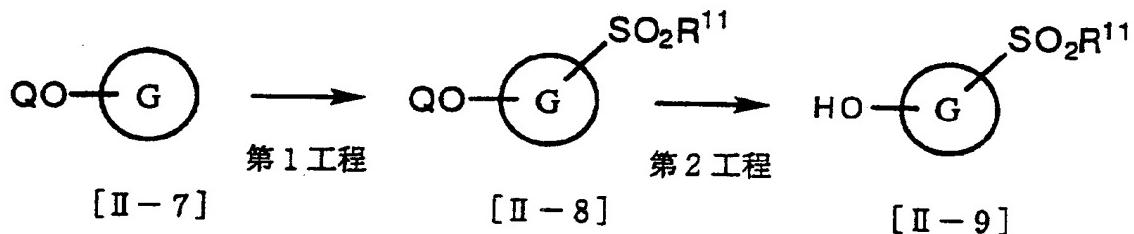
化合物 [II-5] を製法1-4の第2工程と同様にしてハロゲン化することにより化合物 [II-6] を得ることができる。

また、ハロゲン化剤として塩化スルフリルを用いて、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラクロロエチレン等のハロゲン系溶媒中でハロゲン化を行うことにより、4-アルキル置換フェノールのオルト位に塩素原子を置換させることもで

きる。

### 製法 2-3

本製法は環状化合物にアルキルスルホニル基を置換させる方法である。



(式中、環Gは前述の通りであり、Qは水酸基の保護基であり、R<sup>11</sup>は低級アルキル基である。)

#### 第1工程

化合物 [II-7] をジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラクロロエチレン等のハロゲン系溶媒中、加熱下でメタンスルホン酸無水物の様なアルキルスルホン酸無水物と反応させることにより化合物 [II-8] を得ることができる。

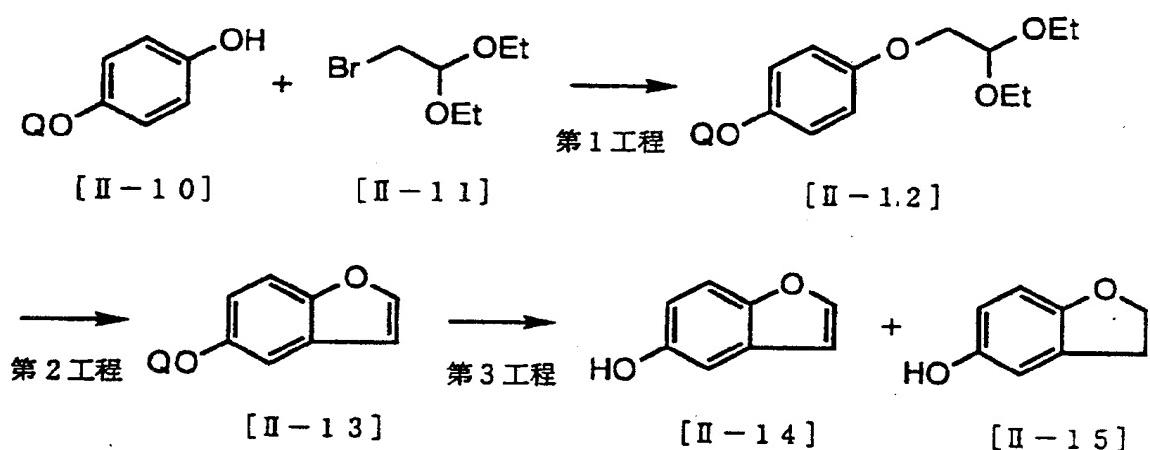
#### 第2工程

製法 2-3 の第1工程で得られる化合物 [II-8] を常法により脱保護することにより化合物 [II-9] を得ることができる。

例えば、R<sup>11</sup>がメチル基であるとき、臭化水素水を加え加熱する或るいはジメチルスルホキシド中でシアン化ナトリウムと加熱処理をすることにより脱保護が可能である。

### 製法 2-4

本製法はフェノール化合物からベンゾフラン化合物或いは2, 3-ジヒドロベンゾフラン化合物を合成する方法である。



(式中、Qは前述の通りである。)

### 第1工程

化合物 [II-10] をジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒中、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基の存在下、加熱下で化合物 [II-11] と縮合反応させることにより化合物 [II-12] を得ることができる。

### 第2工程

製法2-4の第1工程で得られる化合物 [II-12] をベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒中、加熱下で、ポリリン酸等の縮合剤を用いて環化することにより化合物 [II-13] を得ることができる。

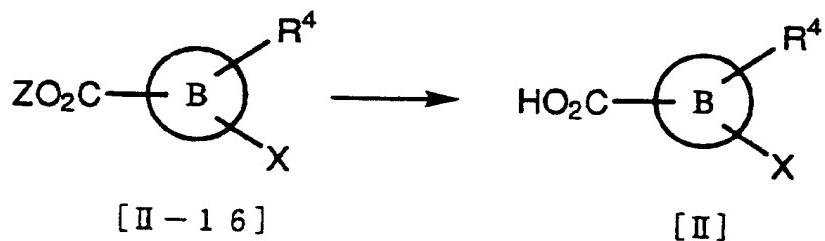
### 第3工程

製法2-4の第2工程で得られる化合物 [II-13] を製法1-4の第4工程と同様にして接触還元することにより化合物 [II-14] 及び [II-15] を得ることができる。

なお、溶媒としてはアルコール系溶媒の他、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒若しくはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

### 製法2-5

本製法は化合物のカルボキシ基の保護基を脱離する方法である。



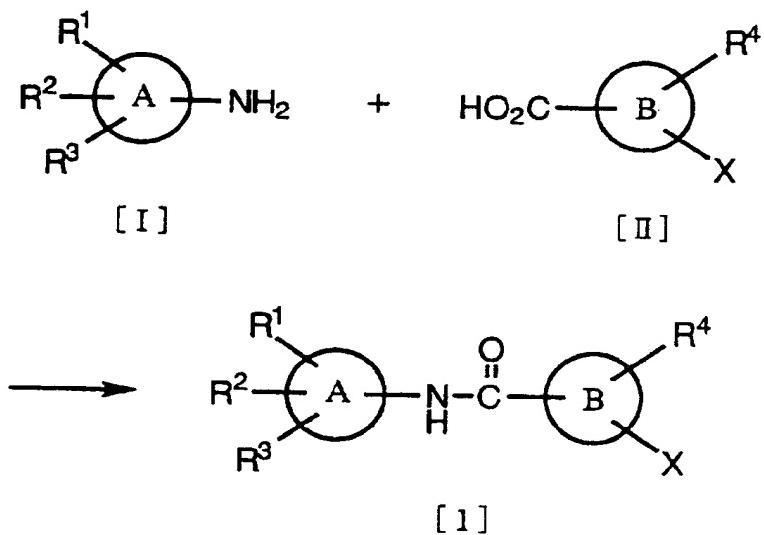
(式中、環B、R<sup>4</sup>、X及びZは前述の通りである。)

カルボキシ基の保護基の脱離は、保護基に応じた通常の脱保護法を用いればよい。

例えばZがメチル基のとき、化合物 [II-16] をメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒中、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基の存在下、加熱下で反応させ脱保護した後、溶液を酸性にすることにより化合物 [II] を得ることができる。

### 製法3

本製法はアミン化合物とカルボン酸化合物をアミド縮合させる方法である。



(式中、環A、環B、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びXは前述の通りである。)

製法1で得られる或るいは市販試薬として得られる化合物 [I] 及び製法2で得ら

れる或るいは市販試薬として得られる化合物 [II] を通常用いられるアミド縮合法により縮合させればよい。

例えば、化合物 [II] を溶媒中、室温下で塩化オキザリル、塩化チオニル、オキシ塩化リン、五塩化リン等のハロゲン化剤と処理し対応する酸クロライドを得る。次いでトリエチルアミン等の三級アミン或るいはピリジンの存在下、室温若しくは冷却下で化合物 [I] と縮合させることにより化合物 [1] を得ることができる。

溶媒としてはジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒が好ましい。

また、化合物 [I] 及び化合物 [II] を溶媒中、縮合剤の存在下、室温で反応させることにより化合物 [1] を得ることができる。なお、本反応をスムーズに行うために活性化剤を使用しても良い。

縮合剤としては、N, N'-カルボニルジイミダゾール、N, N'-ジシクロヘキシリカルボジイミド、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC)等が挙げられ、活性化剤としては、ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等が挙げられる。

また、溶媒としては、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の極性溶媒若しくはそれらの混合溶媒が好ましい。

なお、収率向上、コスト低減等の製造効率を高めるため、アミド縮合を行った後に還元反応若しくは脱保護等の工程を行ってもよい。

例えば、化合物 [I] 又は化合物 [II] がニトロ基を有するときアミド縮合後にニトロ基を還元する、或るいは化合物 [I] 及び化合物 [II] が水酸基等の官能基を有するとき、アミド縮合後に脱保護を行ってもよい。

また、製法1-3及び製法3で得られるメトキシカルボニル置換化合物を、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒に加え、アルゴン気流中、冷却下でテトラヒドロほう酸リチウムを少量づつ加え還元することにより、ヒドロキシメチル置換化合物を得ることができる。

### 実施例

次に、本発明に係る一般式〔1〕で示される化合物及びその製造方法を実施例によって具体的に説明する。しかしながら、本発明はこれら実施例によって限定されるものではない。

#### 参考例1-1

##### 4-, 6-ジアミノ-2-メチルキノリンの合成

本合成は参考文献 (Journal of the American Chemical Society, 70, 4065, 1948) をもとに実施した。

#### 第1工程

4-アミノアセトアニリド (150.2g, 1mol) をアセト酢酸メチル (136.8g, 1.1mol) のメタノール (450ml) 溶液に加え 17 時間加熱還流した。反応容器を 0°C に冷やした後、生じた白色沈殿を濾取し、 $\beta$ - (p-アセタミドフェニルアミノ) クロトン酸 メチル (231.5g, 93%, 白色結晶) を得た。

#### 第2工程

参考例1-1の第1工程で得られた $\beta$ - (p-アセタミドフェニルアミノ) クロトン酸 メチル (231.5g, 0.93mol) を加熱還流したDowtherm A (登録商標名, 600ml) に少量づつ加えた。更に 10 分間加熱還流した後反応液を室温まで冷やした。生じた沈殿を濾取し、酢酸エチルで洗浄した。得られた粗結晶をメタノールに懸濁した後、濾取し、N-(4-ヒドロキシ-2-メチル-6-キノリル)アセタミド (178.3g, 88%, 濃黄色結晶) を得た。

#### 第3工程

参考例1-1の第2工程で得られたN-(4-ヒドロキシ-2-メチル-6-キノ

リル) アセタミド (100g, 0.46mol) のトルエン (490ml) 懸濁液にジメチル硫酸 (75ml, 0.79mol) を加え、8時間加熱還流した。生じた沈殿を濾取し、水 (1350ml) に溶かし 70°C に加熱した。溶液を濾過し、濾液に 3.5% 水酸化ナトリウム水溶液 (100ml) を加え、生じた沈殿を濾取し、N-(4-メトキシ-2-メチル-6-キノリル) アセタミド (55.3g, 52%, 淡褐色結晶) を得た。

#### 第4工程

参考例 1-1 の第3工程で得られた N-(4-メトキシ-2-メチル-6-キノリル) アセタミド (55.6g, 0.24mol) を酢酸アンモニウム (279.4g, 3.62mol) と混合し、135°C で 4 時間加熱攪拌した。反応混合物に水 (280ml) と濃塩酸 (450ml) を加え、90°C で 5 時間加熱攪拌した。反応物を 0°C に冷却し、生じた沈殿を濾取した。得られた結晶を热水に溶かし活性炭処理した後、濾過した。濾液を氷で冷却しながら 3.5% 水酸化ナトリウム水溶液を加えた。生じた沈殿を濾取し水で洗浄した後、100°C で減圧乾燥し、表題化合物 (28.4g, 68%, 淡黄色結晶) を得た。

#### 参考例 1-2

##### 4, 6-ジアミノ-2-メチルキノリンの合成

#### 第1工程

5-ニトロイサチン (19.21g, 0.1mol) にアセトン (36.7ml, 0.5mol) とアンモニア水 (100ml) を加え、オートクレーブ中 100°C で 12 時間加熱した。反応溶液を室温まで冷却し生成した結晶を濾取し、水で洗浄した。得られた結晶を減圧下加熱乾燥し、2-メチル-6-ニトロキノリン-4-カルボキサミド (18.30g, 79%) を得た。

#### 第2工程

参考例 1-2 の第1工程で得られた 2-メチル-6-ニトロキノリン-4-カルボキサミド (231mg, 1mmol) に次亜塩素酸ナトリウム水溶液 (0.851ml, 1.2mmol) を加え、0°C で 2.5 時間攪拌した。この反応混合物を、加熱還流している热水 (10ml) に滴下し、更に 20 分加熱還流した。反応液を室温に戻し、生じた結晶を濾取した後、減圧下加熱乾燥し、4-アミノ-2-メチル-6-ニトロキノリン (177mg, 87%) を得た。

### 第3工程

参考例1-2の第2工程と同様にして得られた4-アミノ-2-メチル-6-ニトロキノリン(337mg, 1.7mmol)をメタノール(15ml)に溶解させた後、10%パラジウム炭素(200mg)を加え、室温、3気圧水素雰囲気下で15時間攪拌した。反応液をセライト吸引濾過後、濾液を減圧下濃縮し、表題化合物(200mg, 70%)を得た。

### 参考例1-3

#### 6-アミノ-2-メチル-4-メチルアミノキノリンの合成

### 第1工程

N-(4-ヒドロキシ-2-メチル-6-キノリル)アセタミド(4.32g, 20mmol)とオキシ塩化リン(9.32ml, 100mmol)を100°Cで15分加熱した。反応混合物を室温に戻した後、氷水に注ぎ、28%アンモニア水溶液を加えアルカリ性にした。生じた不溶物を濾取し、エーテルと水で洗浄後、減圧下80°Cで乾燥させ、N-(4-クロロ-2-メチル-6-キノリル)アセタミド(6.85g, crude, 黄色固体)を得た。

### 第2工程

参考例1-3の第1工程で得られたN-(4-クロロ-2-メチル-6-キノリル)アセタミド(4.0g, crude)と85%水酸化カリウム(6.6g, 100mmol)のN-メチルホルムアミド(100ml)懸濁液を170°Cで3時間20分加熱した。室温に戻した後、反応液をクロロホルムと水で希釈した。クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた黒色油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=85:15→クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=85:15:0.1)により精製し、N-(2-メチル-4-メチルアミノ-6-キノリル)アセタミド(255mg, N-(4-ヒドロキシ-2-メチル-6-キノリル)アセタミドより9.5%)を淡褐色固体として得た。

### 第3工程

参考例1-3の第2工程で得られたN-(2-メチル-4-メチルアミノ-6-キノリル)アセタミド(248mg, 1.08mmol)を6N塩酸(10ml)中、加熱還流させた。2

時間後室温に戻し、4N水酸化ナトリウム水溶液を加えpHを13以上にした後、氷冷した。生じた不溶物を濾取し、減圧下60°Cで乾燥させ、表題化合物(202mg, 99.7%, 淡黄色固体)を得た。

#### 参考例1-4

##### 4, 6-ジアミノキノリン二臭酸塩の合成

本合成第2工程乃至第4工程は参考文献(薬学雑誌, 72, 665, 1952)をもとに実施した。

#### 第1工程

4-ニトロキノリンN-オキシド(10g, 52.5mmol)と金属鉄(26.4g, 0.47mol)の酢酸(500ml)懸濁液を110°Cで3時間加熱攪拌した。反応混合物を濾過した後、濾液を減圧濃縮した。残渣に水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とした後、クロロホルム(50ml×6回)で抽出を行った。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮し4-アミノキノリン(6.0g, 79%, 褐色結晶)を得た。

#### 第2工程

参考例1-4の第1工程で得られた4-アミノキノリン(2.28g, 15.8mmol)の酢酸(30ml)溶液に氷冷攪拌下、臭素(2.78g, 17.4mmol)を加え、室温で30分攪拌した。ジエチルエーテルを加え、生じた沈殿を濾取し4-アミノ-3-ブロモキノリン臭化水素酸塩(4.39g, 91%)を得た。得られた結晶を水に溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とした。生じた沈殿を濾取し水で洗浄した後減圧乾燥することにより、4-アミノ-3-ブロモキノリン(2.91g, 82%, 淡灰色結晶)を得た。

#### 第3工程

参考例1-4の第2工程で得られた4-アミノ-3-ブロモキノリン(2.90g, 13mmol)の濃硫酸(25ml)溶液に氷冷攪拌下60%硝酸(1.5ml, 20mmol)を加え、1時間攪拌した。反応混合物に氷冷下水酸化ナトリウム(40g)を加え生じた沈殿を濾取した。得られた結晶をアセトンに溶かし、活性炭処理した後再結晶し、4-アミノ-3-ブロモ-6-ニトロキノリン(1.65g, 47%, 黄色結晶)を得た。

## 第4工程

参考例1－4の第3工程で得られた4－アミノ－3－ブロモ－6－ニトロキノリン(0.82g, 3.05mmol)のエタノール(30ml)溶液に25%臭化水素－酢酸溶液(0.7ml, 3.05mmol)と10%パラジウム炭素触媒を加え、室温下6時間接触還元した。触媒を濾去し、水洗し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を、水－エタノール－酢酸エチルで再結晶し、表題化合物(0.92g, 94%, 緑褐色結晶)を得た。

## 参考例1－5

### 1, 7-ジアミノイソキノリンの合成

#### 第1工程

氷冷下、テトラヒドロイソキノリン(24.4g, 183mmol)へ濃硫酸(80ml)を少量ずつ加え溶解させた。次いで60%硝酸(18ml)を滴下ロートより滴下し、氷冷下3時間攪拌した。さらに室温で18時間攪拌した後、氷冷下反応液を水で希釈し、次いで35%水酸化ナトリウム水溶液を加えpH1.2とした。クロロホルムで抽出した後、有機層を水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をエタノール(180ml)に溶解後氷冷下、濃塩酸(20ml)を加え析出してきた茶褐色結晶を吸引濾取し、7-ニトロテトラヒドロイソキノリン 塩酸塩(7.18g, 22%)を得た。

#### 第2工程

参考例1－5の第1工程で得られた7-ニトロテトラヒドロイソキノリン 塩酸塩(7.18g, 33mmol)へフレミー塩(100g, 280mmol)の4%炭酸ナトリウム水溶液(1.5L)を加えた。室温で7日間攪拌した後、反応液をクロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を中性アルミナカラムクロマトグラフィーにより精製し(ヘキサン：酢酸エチル=3:2)、7-ニトロイソキノリン(3.21g, 55%)を得た。

#### 第3工程

参考例1－5の第2工程で得られた7-ニトロイソキノリン(2.38g, 14mmol)のクロロホルム(68ml)溶液へm-クロロ過安息香酸(3.54g, 21mmol)を加えた。室温下21時間攪拌した後、クロロホルム中の不溶物を吸引濾去し、クロロホルムで洗浄し

た。濾液を炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し7-ニトロイソキノリン N-オキシドを得た。得られた化合物は未精製のまま次の反応に用いた。

#### 第4工程

参考例1-5の第3工程で得られた7-ニトロイソキノリン N-オキシドのトルエン (185ml) 懸濁液へオキシ塩化リン (3.5ml, 37mmol) を加え90°C加熱下で攪拌した。2時間後、室温まで冷却し反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液へ空け水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : アセトン=30:1) により精製し、1-クロロ-7-ニトロイソキノリン (540mg, 14%)を得た。

#### 第5工程

参考例1-5の第4工程で得られた1-クロロ-7-ニトロイソキノリン (670mg, 3.21mmol) のメタノール (100ml) 懸濁液へナトリウムメトキシドの1M溶液 (6.5ml, 6.5mmol) を加え、3時間加熱還流した後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : アセトン=30:1) により精製し、1-メトキシ-7-ニトロイソキノリン (530mg, 81%)を得た。

#### 第6工程

参考例1-5の第5工程で得られた1-メトキシ-7-ニトロイソキノリン (530mg, 2.60mmol) と酢酸アンモニウム (3g, 39.0mmol) の混合物を135°Cで4時間加熱攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液へ加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=2:3) により精製し、1-アミノ-7-ニトロイソキノリン (246mg, 50%)を得た。

#### 第7工程

参考例1-5の第6工程で得られた1-アミノ-7-ニトロイソキノリン (246mg,

1.3mmol) 及び 5 %パラジウム炭素 (100mg) のメタノール (100ml) 中混合物を室温、常圧水素雰囲気下で 8 時間攪拌した。反応液をセライト吸引濾過後、濾液を減圧下濃縮し、表題化合物 (203mg, 99%) を得た。

#### 参考例 1 - 6

##### 7, 9-ジアミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロアクリジンの合成

###### 第1工程

5-ニトロアントラニロニトリル (1.63g, 10mmol) とシクロヘキサノン (10.3ml, 100mmol) の混合物に塩化亜鉛 (1.36g, 10mmol) を加え、20 分間加熱還流した。室温に戻した後、酢酸エチルで希釈し、不溶物を濾去した。濾液を減圧濃縮し、得られた褐色油状残渣にクロロホルムを加えた。生じた黄色沈殿を濾取し、減圧下 80°C で乾燥した。この固体 (1.56g) を酢酸エチルと 1 N 水酸化ナトリウム水溶液で希釈し、さらにエーテルを加えた。不溶物を濾取し、減圧下 80°C で乾燥することにより、9-アミノ-7-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロアクリジン (810mg, 33%) を黄色固体として得た。

###### 第2工程

参考例 1 - 6 の第1工程で得られた 9-アミノ-7-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロアクリジン (773mg, 3.18mmol) をテトラヒドロフラン (5ml) とエタノール (5ml) の混合溶媒に溶解させ、5 %パラジウム炭素 (500mg) を加えた後、室温、常圧で水素添加した。7 時間後、反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮することにより、表題化合物 (665mg, 98%) を黄色油状物として得た。

#### 参考例 2 - 1

##### 2-[(4-エチルフェノキシ) メチル] 安息香酸の合成

###### 第1工程

o-トルイル酸 メチル (15.0g, 0.1mol) の四塩化炭素 (200ml) 溶液に、N-ブロモスクシンイミド (18.7g, 0.1mol) と過酸化ベンゾイル (触媒量) を加え、2 時間加熱還流した。反応溶液を室温に戻した後、生じた沈殿を濾去した。濾液を減圧濃縮し  $\alpha$ -ブロモ-o-トルイル酸 メチル (黄色油状) を得た。得られた油状物質は未

精製のまま次の反応に用いた。

## 第2工程

参考例2-1の第1工程で得られた $\alpha$ -ブロモ- $\omega$ -トルイル酸 メチル(2.29g, 10mmol)と4-エチルフェノール(1.28g, 10.5mmol)のジメチルホルムアミド(50ml)溶液に炭酸カリウム(4.15g, 30mmol)を加え、100°Cで1時間加熱攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(100ml)に加え水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=100:5)により精製し、2-[4-エチルフェノキシ]安息香酸 メチル(1.96g, 73%)を得た。

## 第3工程

参考例2-1の第2工程で得られた2-[4-エチルフェノキシ]メチル安息香酸 メチル(1.96g, 7.3mmol)のエタノール(20ml)溶液に2N水酸化カリウム水溶液(11ml, 21.8mmol)を加え、2時間加熱還流攪拌した。反応混合物に水(70ml)及び6N塩酸(5ml)を加え、生じた沈殿を濾取し、水で洗浄した。得られた固体を減圧乾燥し表題化合物(1.75g, 94%, 白色結晶)を得た。

## 参考例2-2

### 2-クロロ-4-エチルフェノールの合成

4-エチルフェノール(25.4g, 0.21mol)と塩化スルフリル(18.5ml, 0.23mol)の四塩化炭素(40ml)溶液を70°Cで3時間加熱攪拌した。反応混合物をクロロホルムで希釈した後、水で洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1)により精製し、2-クロロ-4-エチルフェノール(25.1g, 77%)を得た。

## 参考例2-3

### 4-メチルスルホニルフェノールの合成

## 第1工程

アニソール(3.3ml, 30mmol)のテトラクロロエチレン(30ml)溶液にメタンスルホン酸無水物(5.75g, 33mmol)を加え、145°Cで18時間加熱攪拌した。反応混合物

に水を加えジエチルエーテル抽出を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1：1）により精製し、得られた結晶をヘキサン-酢酸エチルから2度再結晶し、4-メチルスルホニルアニソール（505mg, 9%, 無色結晶）を得た。

## 第2工程

参考例2-3の第1工程で得られた4-メチルスルホニルアニソール（505mg, 2.7mmol）に4.8%臭化水素水（3ml）を加え、10時間加熱還流した。反応混合物に水を加えクロロホルムで抽出を行った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去し表題化合物（256mg, 55%, 無色結晶）を得た。得られた化合物は未精製のまま次の反応に用いた。

## 参考例2-4

2-[（5-ベンゾフラニルオキシ）メチル]安息香酸メチル及び2-[（2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イルオキシ）メチル]安息香酸メチルの合成

## 第1工程

4-(ベンジルオキシ)フェノール（10.01g, 50mmol）とプロモアセトアルデヒドジエチルアセタール（7.52ml, 50mmol）のジメチルホルムアミド（100ml）溶液に炭酸カリウム（10.37g, 75mmol）を加え、170°Cに加熱した。2.5時間後室温に戻した。水と酢酸エチルで希釈し、水層を除去した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=9：1）により精製し、2-[4-(ベンジルオキシ)フェノキシ]アセトアルデヒドジエチルアセタール（11.902g, 75%, 淡褐色油状物）を得た。

## 第2工程

参考例2-4の第1工程で得られた2-[4-(ベンジルオキシ)フェノキシ]アセトアルデヒドジエチルアセタール（3.16g, 10mmol）とポリリン酸（3.16g）をトルエン（30ml）中、100°Cで加熱した。40分後、室温に戻した。反応液をエーテ

ルで希釈し、デカンテーションにより上澄み液を分取した。これを減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=20:1）により精製し、5-(ベンジルオキシ)ベンゾフラン(1.032g, 46%, 淡黄色油状物)を得た。

### 第3工程

参考例2-4の第2工程で得られた5-(ベンジルオキシ)ベンゾフラン(1.02g, 4.55mmol)をエタノール(5ml)と酢酸エチル(5ml)の混合溶液に溶解させ、5%パラジウム炭素(500mg)を加え、室温常圧で水素添加した。2時間後反応液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をジメチルホルムアミド(20ml)に溶解させ、 $\alpha$ -ブロモ- $\omega$ -トルイル酸メチル(1.042g, 4.55mmol)、炭酸カリウム(1.26g, 9.10mmol)を加え、1.25時間100°Cで加熱した。室温に戻した後、反応液を水と酢酸エチルで希釈後、分層した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=9:1）で精製することにより、2-[(5-ベンゾフラニルオキシ)メチル]安息香酸メチル(352mg, 27%, 白色結晶)と2-[(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イルオキシ)メチル]安息香酸メチル(220mg, 17%, 淡黄色油状物)を得た。

### 実施例1

#### N-(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(4-エチルフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩の合成

参考例2-1で得られた2-[(4-エチルフェノキシ)メチル]安息香酸(1.13g, 4.4mmol)のクロロホルム(20ml)溶液に塩化オキザリル(0.6ml, 6.8mmol)を加え、室温で1時間攪拌した後反応液を減圧濃縮した。得られた酸クロライドにピリジン(20ml)と参考例1-1で得られた4,6-ジアミノ-2-メチルキノリン(623mg, 4mmol)を加え、室温で10時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。得られた粗生成物をエタノールに溶かし活性炭処理をした後、

溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチルに溶かし、1 N 塩酸エーテル溶液を加え、生じた沈殿を濾取した。得られた固体を加熱減圧乾燥し表題化合物 (1.06g, 59%, 淡黄色結晶) を得た。

元素分析 C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · HC1

理論値 ; C : 69.71%, H : 5.85%, N : 9.38%

測定値 ; C : 69.77%, H : 5.78%, N : 9.41%

融点 : 235°C

### 実施例 131

N-(4-アミノ-2-ヒドロキシメチル-6-キノリル)-2-[(4-メチルフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩の合成

#### 第1工程

4-ニトロアニリン (6.91g, 50mmol) とアセチレンジカルボン酸ジメチルエステル (7.82g, 55mmol) のメタノール (100ml) 溶液を 24.5 時間加熱還流した。反応容器を室温に戻し、一日静置した。生じた結晶を濾取し、2-[(4-ニトロフェニル)アミノ]-2-ブテン二酸ジメチルエステル (6.43g, 46%, 黄色結晶) を得た。

#### 第2工程

加熱還流したDowtherm A (登録商標名, 30ml) に実施例 131 の第1工程で得られた2-[(4-ニトロフェニル)アミノ]-2-ブテン二酸ジメチルエステル (6.32g, 22.6mmol) を少量づつ5分かけて加えた。25分間加熱還流した後、反応液を室温に戻した。エーテルで希釈し、生じた沈殿を濾過した。得られた粗結晶をメタノールに懸濁した後、濾取し、1,4-ジヒドロ-6-ニトロ-4-オキソ-2-キノリンカルボン酸メチルエ斯特ル (4.75g, 85%, 黒褐色結晶) を得た。

#### 第3工程

実施例 131 の第2工程で得られた1,4-ジヒドロ-6-ニトロ-4-オキソ-2-キノリンカルボン酸メチルエ斯特ル (3.72g, 15mmol) のアセトニトリル (50ml) 懸濁液にイソシアヌ酸クロロスルホニル (1.30ml, 15mol) を加え、1時間加熱還流した。室温に戻し、メタノールを加えた後減圧濃縮した。残渣に2mol/1炭酸ナトリウ

ム水溶液を加え、懸濁させた後、不溶物を濾取した。減圧下80°Cで乾燥し4-アミノ-6-ニトロ-2-キノリンカルボン酸メチルエステルの茶褐色粗結晶(3.23g)を得た。これを精製せず次の反応に用いた。

#### 第4工程

実施例131の第3工程で得られた4-アミノ-6-ニトロ-2-キノリンカルボン酸メチルエステルの粗結晶(494mg)と5%パラジウム炭素(500mg)のエタノール(10ml)懸濁液を室温、常圧で水素添加した。2.5時間後に反応液をセライト濾過した。濾液を減圧濃縮し、4,6-ジアミノ-2-キノリンカルボン酸メチルエステルの粗生成物(275mg、黄色泡状固体)を得た。これを精製せず次の反応に用いた。

#### 第5工程

実施例131の第4工程で得られた4,6-ジアミノ-2-キノリンカルボン酸メチルエステルの粗生成物(270mg)と参考例2-1と同様にして得られた2-[ $(4-\text{メチルフェノキシ})\text{メチル}]$ 安息香酸(363mg, 1.5mmol)より実施例1と同様にしてアミド縮合することにより、N-(4-アミノ-2-メトキシカルボニル-6-キノリル)-2-[ $(4-\text{メチルフェノキシ})\text{メチル}]$ ベンズアミド(175mg, 1, 4-ジヒドロ-6-ニトロ-4-オキソ-2-キノリンカルボン酸メチルエステルより17%)を黄色固体として得た。

#### 第6工程

実施例131の第5工程で得られたN-(4-アミノ-2-メトキシカルボニル-6-キノリル)-2-[ $(4-\text{メチルフェノキシ})\text{メチル}]$ ベンズアミド(170mg, 0.385mmol)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に氷冷下、アルゴン気流中、テトラヒドロほう酸リチウム(42mg, 1.927mmol)を少量ずつ加えた。10分後室温に戻し攪拌した。2時間後、飽和食塩水と酢酸エチルで希釈し、分層した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた黄色残渣を酢酸エチルに溶解させ、4N塩酸ジオキサン溶液(0.5ml)を加えることにより塩酸塩を析出させた。この塩を濾取し、減圧下、80°Cで乾燥させ、表題化合物(116mg, 67%, 淡黄色結晶)を得た。

参考例 1－1 から 1－6 と同様な方法で得られた若しくは市販のアミノ置換化合物及び参考例 2－1 から 2－4 と同様な方法で得られた若しくは市販のカルボン酸誘導体から、実施例 1 若しくは 131 と同様な方法により実施例 2～130 及び 132 の化合物を得た。物性値を表 1 から表 4 に示す。

実施例 133 N－(4－アミノ－2－メチル－6－キノリル)－2－[(4－エチルフェノキシ) メチル] ベンズアミド 塩酸塩 一水和物の合成

実施例 1 と同様にして得られた N－(4－アミノ－2－メチル－6－キノリル)－2－[(4－エチルフェノキシ) メチル] ベンズアミド 塩酸塩の粗結晶 (24.0g, 53.7mmol) にエタノール (120ml) を加え、55～60°C で加温溶解した。この溶液を濾過し、55～60°C で加熱攪拌下、濾液に水 (120ml) を滴下した。この反応溶液を室温まで放冷し、生じた沈殿を濾過した。得られた固体を 1 mmHg, 60°C で 3 日間乾燥することにより、表題化合物 (22.6g, 94%, 無色結晶) を得た。

元素分析 C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · HCl · H<sub>2</sub>O

理論値；C : 67.02%, H : 6.06%, N : 9.02%

測定値；C : 66.64%, H : 6.06%, N : 8.99%

融点：130°C

表1

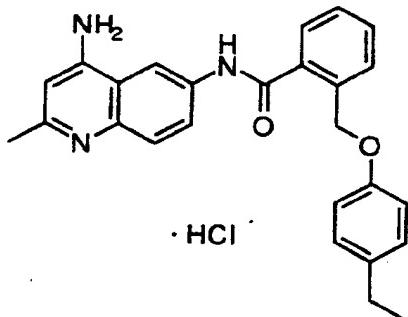
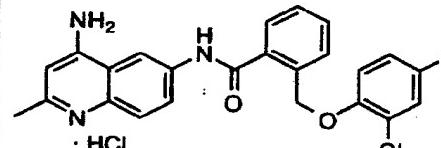
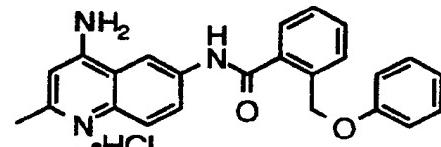
実施例	構造式／性状・結晶化溶媒	融点	<sup>1</sup> H NMR ( $\delta$ ) ppm	MS
1	 無色結晶	235 °C	DMSO-d <sub>6</sub> ,300MHz 1.10(3H,t,J=7.7Hz) 2.48(2H,q,J=7.7Hz) 2.59(3H,s) 5.30(2H,s) 6.61(1H,s) 6.84(2H,d,J=8.6Hz) 7.05(2H,d,J=8.6Hz) 7.48-7.69(4H,m) 7.94(2H,s) 8.66(2H,br.s) 8.74(1H,s) 10.86(1H,s) 13.93(1H,br.s)	FAB- 447[M-H <sup>+</sup> ] (3)
2	 無色結晶	262 °C	DMSO-d <sub>6</sub> ,300MHz	
3	 無色結晶	245~246 °C	DMSO-d <sub>6</sub> ,300MHz 2.59(3H, s) 5.33(2H, s) 6.60(1H, s) 6.87-6.95(3H, m) 7.21-7.26(2H, m) 7.51-7.70(4H, m) 7.93(2H, s) 8.66(2H, br.s) 8.75(1H, s)	FAB- 418 [M-H] <sup>-</sup> (83) 367 (100)

表2

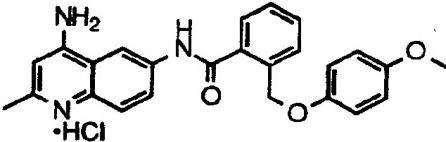
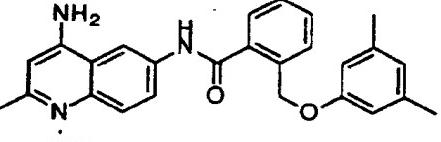
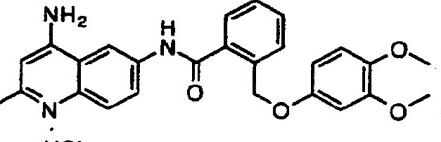
実施例	構造式／性状・結晶化溶媒	融点	1H NMR ( $\delta$ ) ppm	MS
4	 無色結晶	276°C	DMSO-d6,300MHz 2.59(3H, s) 3.65(3H, s) 5.27(2H, s) 6.60(1H, s) 6.77-6.89(4H, m) 7.48-7.68(4H, m) 7.88-7.96(2H, m) 8.70(2H, br.s) 8.74(1H, s) 10.85(1H, s) 13.78(1H, s)	FAB- 448 [M-H] (65) 367 (100)
5		265°C	DMSO-d6,300MHz	
6		270°C	DMSO-d6,300MHz	

表3

実施例	構造式／性状・結晶化溶媒	融点	1H NMR ( $\delta$ ) ppm	MS
7		148°C	DMSO-d6,300MHz	
8		196°C	DMSO-d6,300MHz	
9			DMSO-d6,300MHz 2.20(3H,s) 2.40(3H,s) 5.31(2H,s) 6.45(3H,s) 6.70-6.76(3H,m) 7.11(1H,t,J=7.2Hz) 7.47-7.57(4H,m) 7.62-7.64(2H,m) 8.39(1H,s) 10.51(1H,s)	FAB+ 398 [M+H+] (100)

表4

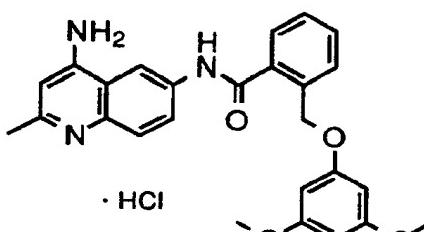
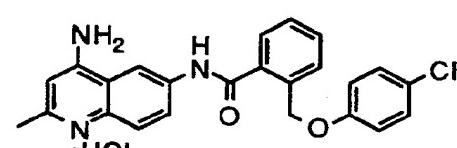
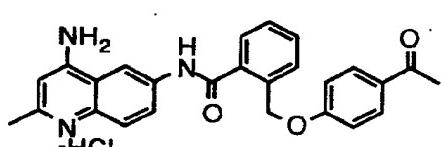
実施例	構造式／性状・結晶化溶媒	融点	1H NMR ( $\delta$ ) ppm	MS
10	 無色結晶		DMSO-d6,300MHz 2.59(3H,s) 3.62(6H,s) 5.29(2H,s) 6.04-6.08(3H,m) 6.60(1H,s) 7.49-7.69(4H,m) 7.89-7.97(2H,m) 8.65(2H,br.s) 8.76(1H,d,J=1.5Hz) 10.85(1H,s) 13.74(1H,br.s)	FAB- 479[M-H <sup>+</sup> ] (2)
11	 無色結晶	245°C	DMSO-d6,300MHz 2.59(3H, s) 5.33(2H, s) 6.59(3H, s) 6.95(2H, d, J=8.9Hz) 7.27(2H, d, J=8.9Hz) 7.49-7.70(4H, m) 7.85-7.95(2H, m) 8.67(2H, br.s) 8.73(1H, s)	FAB- 454 [M-H] (50) 453 (27) 452 (78) 416 (100)
12	 淡黄色結晶	270°C	DMSO-d6,300MHz 2.47(3H, s) 2.58(3H, s) 5.44(2H, s) 6.59(1H, s) 7.03(2H, d, J=8.9Hz) 7.50-7.71(4H, m) 7.81-7.94(4H, m) 8.65(2H, br.s) 8.72(1H, s) 10.88(1H, s) 13.66(1H, s)	FAB- 460 [M-H] (18) 459 (100)

表5

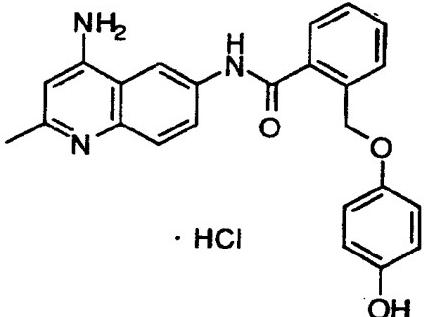
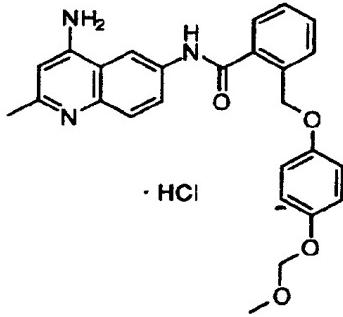
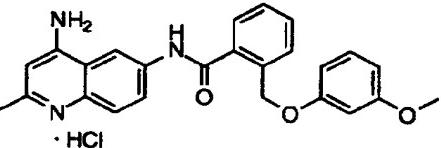
実施例	構造式／性状・結晶化溶媒	融点	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ) ppm	MS
13	 無色結晶	183.0 ~ 184.0°C	DMSO-d6,300MHz 2.58(3H,s) 5.22(2H,s) 6.59(1H,s) 6.61(2H,d,J=9.6Hz) 6.76(2H,d,J=9.6Hz) 7.50-7.65(4H,m) 7.89-7.99(2H,m) 8.59(2H,br.s) 8.74(1H,s) 8.94(1H,s) 10.83(1H,s) 13.78(1H,br.s)	
14	 無色結晶	210.0 ~ 212.0°C	DMSO-d6,300MHz 2.59(3H,s) 5.05(2H,s) 5.28(2H,s) 6.60(1H,s) 6.88(4H,s) 7.50-7.69(4H,m) 7.93(2H,s) 8.61(2H,s) 8.73(1H,s) 10.86(1H,s) 13.91(1H,br.s)	FAB- 479[M-H <sup>+</sup> ] (3)
15	 無色結晶	224°C	DMSO-d6,300MHz	

表6

実施例	構造式／性状・結晶化溶媒	融点	1H NMR ( $\delta$ ) ppm	MS
16		286°C	DMSO-d6,300MHz	
17		255°C	DMSO-d6,300MHz 2.18(3H, s) 2.59(3H, s) 5.29(2H, s) 6.60(1H, s) 6.82(2H, d, J=8.4Hz) 7.02(2H, d, J=8.4Hz) 7.48-7.88(6H, m) 8.66(2H, br.s) 8.74(1H, s) 10.85(1H, s) 13.81(1H, s)	FAB- 432 [M-H] (8) 107 (100)
18		220°C	DMSO-d6,300MHz 2.60(3H, s) 5.44(2H, s) 6.61(1H, s) 7.13(2H, d, J=8.7Hz) 7.53-7.72(6H, m) 7.95(2H, s) 8.69(2H, br.s) 8.72(1H, s)	FAB- 486 [M-H] (7) 161 (100)

表7

実施例	構造式／性状・結晶化溶媒	融点	1H NMR ( $\delta$ ) ppm	MS
19	 淡黄色結晶	245°C	DMSO-d6,300MHz 2.59(3H, s) 5.48(2H, s) 6.59(1H, s) 7.44-7.77(8H, m) 7.84-7.93(2H, m) 8.65(2H, br.s) 8.73(1H, s)	
20	 · HCl  無色結晶	200.0 ~ 203.0°C	DMSO-d6,300MHz 2.60(3H,s) 5.55(2H,s) 6.62(1H,s) 7.10(1H,t,J=8.2Hz) 7.42(1H,d,J=8.2Hz) 7.55-7.86(6H,m) 7.95(2H,s) 8.73(2H,br.s) 8.74(1H,s) 10.91(1H,s) 13.99(1H,br.s)	FAB- 464[M-H <sup>+</sup> ] (4)
21	 · HCl  無色結晶	154.0 ~ 155.0°C	DMSO-d6,300MHz 2.21(3H,s) 2.59(3H,s) 5.33(2H,s) 6.60(1H,s) 6.93-7.00(4H,m) 7.50-7.70(4H,m) 7.90(1H,d,J=9.2Hz) 7.94(1H,d,J=9.2Hz) 8.63(2H,br.s) 8.74(1H,s) 10.87(1H,s) 13.85(1H,br.s)	FAB- 477[M-H <sup>+</sup> ] (1)

表8

実施例	構造式／性状・結晶化溶媒	融点	1H NMR ( $\delta$ ) ppm	MS
22	<p>無色結晶</p>	148.0~149.0°C	DMSO-d6,300MHz 2.59(3H,s) 3.65(3H,s) 5.32(2H,s) 6.60(1H,s) 6.82-6.98(4H,m) 7.51-7.58(2H,m) 7.66-7.71(2H,m) 7.95(2H,s) 8.65(2H,br.s) 8.75(1H,s) 10.87(1H,s) 13.80(1H,br.s)	FAB+ 449[M-H <sup>+</sup> ] (4)
23	<p>·2HCl</p>	237°C	DMSO-d6,300MHz	
24	<p>· HCl</p> <p>無色結晶</p>	147.0~149.0°C	DMSO-d6,300MHz 2.59(3H,s) 5.36(2H,s) 6.60(1H,s) 6.90-6.99(3H,m) 7.22-7.28(1H,m) 7.50-7.71(4H,m) 7.89-7.92(2H,m) 8.61(2H,br.s) 8.73(1H,s) 10.86(1H,s) 13.85(1H,br.s)	FAB- 455[M-H <sup>+</sup> ] (5)

表9

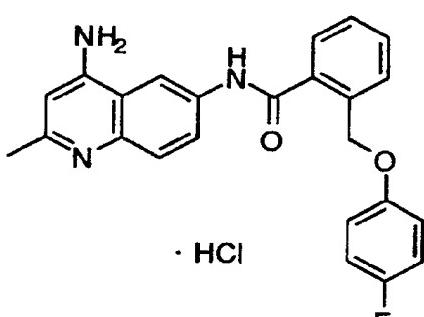
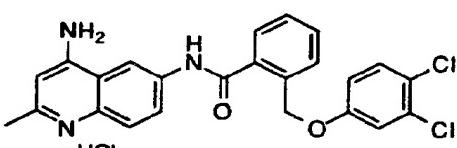
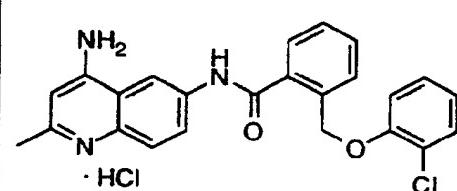
実施例	構造式／性状・結晶化溶媒	融点	1H NMR ( $\delta$ ) ppm	MS
25	 無色結晶	146.0～148.0°C	DMSO-d6,300MHz 2.59(3H,s) 5.31(2H,s) 6.60(1H,s) 6.93-7.09(4H,m) 7.49-7.70(4H,m) 7.87-7.95(2H,m) 8.61(2H,br.s) 8.73(1H,s) 10.85(1H,s) 13.80(1H,br.s)	FAB- 437[M-H+] (3)
26		223°C	DMSO-d6,300MHz	
27		165°C	DMSO-d6,300MHz	

表10

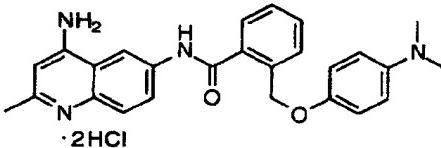
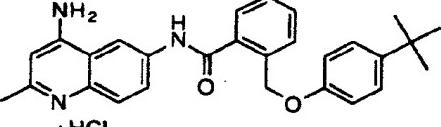
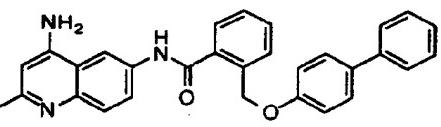
実施例	構造式／性状・結晶化溶媒	融点	1H NMR ( $\delta$ ) ppm	MS
28		233°C	DMSO-d6,300MHz	
29		268°C	DMSO-d6,300MHz	
30		268°C	DMSO-d6,300MHz	

表11

実施例	構造式／性状・結晶化溶媒	融点	<sup>1</sup> H NMR ( $\delta$ ) ppm	MS
31		256°C	DMSO-d <sub>6</sub> ,300MHz	
32		238°C	DMSO-d <sub>6</sub> ,300MHz	
33		252°C	DMSO-d <sub>6</sub> ,300MHz	

表12

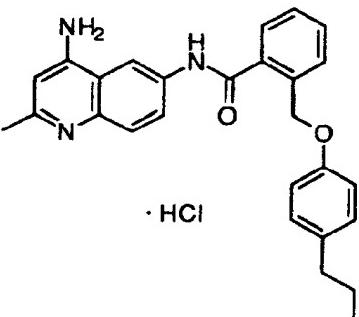
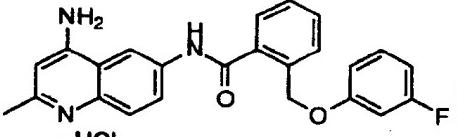
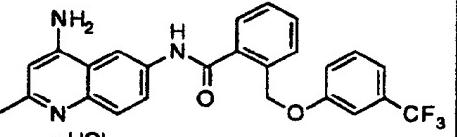
実施例	構造式／性状・結晶化溶媒	融点	1H NMR ( $\delta$ ) ppm	MS
34	 無色結晶	140.0~142.0°C	DMSO-d6,300MHz 0.83(3H,t,J=7.4Hz) 1.48(2H,q,J=7.4Hz) 2.42(2H,t,J=7.4Hz) 2.60(3H,s) 5.30(2H,s) 6.61(1H,s) 6.84(2H,d,J=8.5Hz) 7.02(2H,d,J=8.5Hz) 7.50-7.69(4H,m) 7.95(2H,s) 8.68(2H,br.s) 8.74(1H,s) 10.87(1H,s) 14.01(1H,br.s)	FAB- 461[M-H <sup>+</sup> ] (6)
35		255°C	DMSO-d6,300MHz	
36		253°C	DMSO-d6,300MHz	

表13

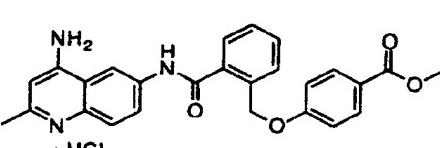
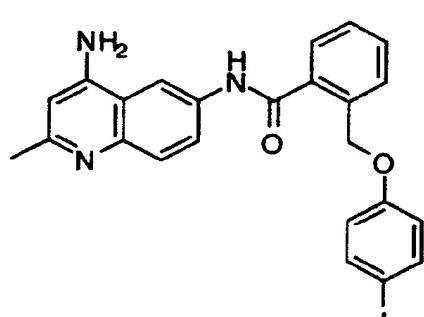
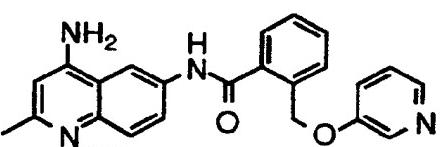
実施例	構造式／性状・結晶化溶媒	融点	1H NMR ( $\delta$ ) ppm	MS
37		262°C	DMSO-d6,300MHz	
38	 無色結晶	148.0~150.0°C	DMSO-d6 2.39(3H,s) 5.33(2H,s) 6.39(2H,br.s) 6.44(1H,s) 6.81(2H,d,J=8.8Hz) 7.49-7.67(8H,m) 8.36(1H,s) 10.49(1H,s)	FAB+ 510[M+H+] (100)
39	 淡黄色結晶	207°C	DMSO-d6,300MHz 2.59(3H, s) 5.53(2H, s) 6.60(1H, s) 7.52-7.73(4H, m) 7.85-7.94(3H, m) 8.35(1H, m) 8.54(1H, s) 8.68(2H, br.s) 8.72(1H, s) 10.91(1H, s) 13.94(1H, s)	FAB- 419 [M-H]- (6) 367 (100)

表14

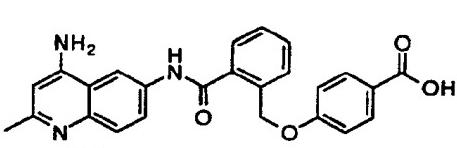
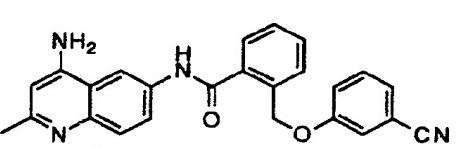
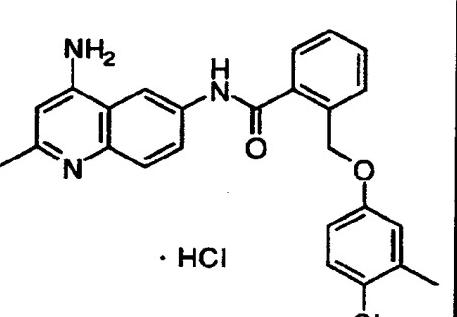
実施例	構造式／性状・結晶化溶媒	融点	1H NMR ( $\delta$ ) ppm	MS
40		225°C	DMSO-d6,300MHz	
41		195°C	DMSO-d6,300MHz	
42	 無色結晶	150.0～152.0°C	DMSO-d6 2.19(3H,s) 2.60(3H,s) 5.32(2H,s) 6.61(1H,s) 6.79(1H,dd,J=2.9,8.7Hz) 6.92(1H,d,J=2.9Hz) 7.22(1H,d,J=8.7Hz) 7.52-7.69(4H,m) 7.93(2H,s) 8.71(2H,br.s) 8.74(1H,s) 10.90(1H,s) 13.91(1H,s)	

表15

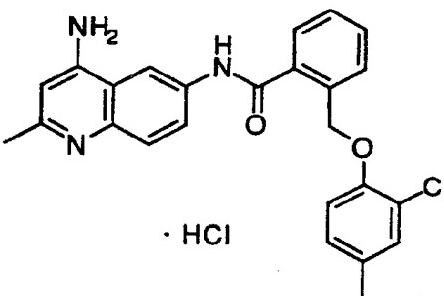
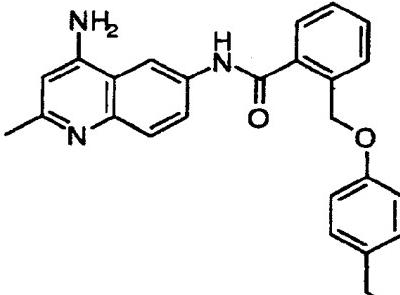
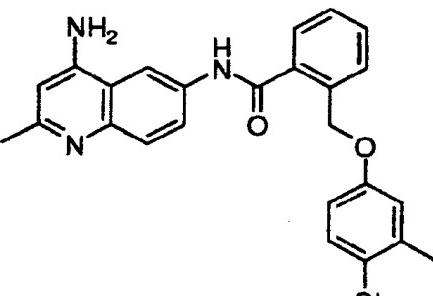
実施例	構造式／性状・結晶化溶媒	融点	1H NMR ( $\delta$ ) ppm	MS
43	 <p>無色結晶</p>	159.0~160.0°C	DMSO-d6 2.19(3H,s) 2.60(3H,s) 5.40(2H,s) 6.61(1H,s) 7.05(2H,s) 7.20(1H,s) 7.53-7.61(2H,m) 7.69-7.73(2H,m) 7.95(2H,s) 8.66(2H,br.s) 8.75(1H,s) 10.89(1H,s) 13.98(1H,br.s)	
44	 <p>無色結晶</p>	96.0~98.0°C	DMSO-d6 1.11(3H,t,J=7.6Hz) 2.41(3H,s) 2.50(2H,q,J=7.6Hz) 5.30(2H,s) 6.45(1H,s) 6.56(2H,br.s) 6.86(2H,d,J=8.6Hz) 7.06(2H,d,J=8.6Hz) 7.48-7.55(2H,m) 7.62-7.67(4H,m) 8.41(1H,s) 10.5(1H,s)	FAB+ 411 [M+H+] (100)
45	 <p>無色結晶</p>		DMSO-d6 2.21(3H,S) 2.40(3H,s) 5.32(2H,s) 6.44(2H,br.s) 6.81(1H,dd,J=2.7,8.6Hz) 6.95(1H,d,J=2.7Hz) 7.24(1H,D,J=8.6Hz) 7.47-7.67(6H,m) 8.38(1H,s) 10.5(1H,br.s)	FAB+ 432[M] (100) 433[M+1] (41)

表16

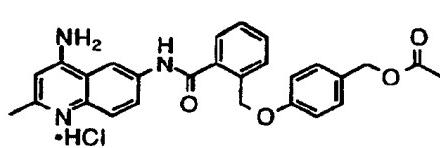
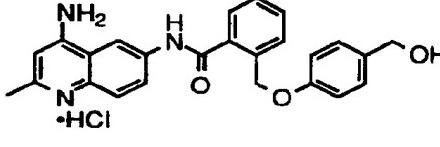
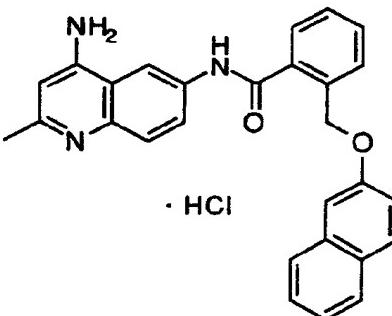
実施例	構造式／性状・結晶化溶媒	融点	1H NMR ( $\delta$ ) ppm	MS
46	 淡黄色結晶	258°C	DMSO-d6,300MHz 2.00(3H, s) 2.59(3H, s) 4.94(2H, s) 5.34(2H, s) 6.60(1H, s) 6.93(2H, d, J=8.6Hz) 7.24(2H, d, J=8.6Hz) 7.49-7.90(2H, m) 7.85-7.96(2H, m) 8.63(2H, br.s) 8.74(1H, s)	FAB- 490 [M-H] (87) 454 (100)
47	 淡褐色結晶	273°C	DMSO-d6,300MHz 2.58(3H, s) 4.36(2H, d, J=5.2Hz) 5.02(1H, t, J=5.2Hz) 5.32(2H, s) 6.59(1H, s) 6.88(2H, d, J=8.6Hz) 7.16(2H, d, J=8.6Hz) 7.49-7.70(4H, m) 7.85-7.98(4H, m) 8.67(2H, Br.s) 8.75(1H, s)	FAB- 412 [M-H] (100)
48	 無色結晶	154.0 ~ 156.0°C	DMSO-d6,300MHz 2.59(3H,s) 5.46(2H,s) 6.59(1H,s) 7.13-7.80(11H,m) 7.91-7.95(2H,m) 8.67(2H,br.s) 8.75(1H,s) 10.91(1H,s) 14.01(1H,br.s)	FAB- 469[M-H] (2)

表17

実施例	構造式／性状・結晶化溶媒	融点	1H NMR ( $\delta$ ) ppm	MS
49	<p>無色結晶 · HCl</p>	247.0 ~ 249.0 °C	DMSO-d6 1.32(3H,t,J=7.7Hz) 2.89(2H,q,J=7.7Hz) 5.34(2H,s) 6.66(1H,s) 6.96(2H,d,J=9.2Hz) 7.26(2H,d,J=8.8Hz) 7.49-7.71(4H,m) 7.95(1H,d,J=8.8Hz) 7.99(1H,d,J=9.2Hz) 8.72(2H,br.s) 8.73(1H,s) 10.87(1H,s) 13.91(1H,s)	FAB- 467 [M-H+] (3)
50	<p>無色結晶 · HCl</p>	232.0 ~ 233.0 °C	DMSO-d6 0.96(3H,t,J=7.4Hz) 1.73-1.80(2H,m) 2.85(2H,t,J=7.4Hz) 5.34(2H,s) 6.65(1H,s) 6.96(2H,d,J=8.8Hz) 7.26(2H,d,J=8.8Hz) 7.50-7.71(4H,m) 7.94(1H,d,J=9.2Hz) 8.00(1H,d,J=9.2Hz) 8.73(2H,br.s) 8.74(1H,s) 10.87(1H,s) 13.93(1H,s)	FAB- 481 [M-H+] (3)
51	<p>淡赤色結晶 · HCl</p>	163 °C	DMSO-d6, 300MHz 1.32(3H, t, J=7.5Hz) 2.88(2H, q, J=7.5Hz) 5.44(2H, s) 6.65(1H, s) 7.22(1H, d, J=8.9Hz) 7.34(1H,dd, J=8.9,2.5Hz) 7.51(1H, d, J=2.5Hz) 7.53-7.75(4H, m) 7.90-7.97(2H, m) 8.66(2H, br.s) 8.74(1H, s) 10.89(1H, s) 13.68(1H, s)	FAB- 502 (25) 500 (42) 127 (100)

表18

実施例	構造式／性状・結晶化溶媒	融点	1H NMR ( $\delta$ ) ppm	MS
52	 無色結晶	162.0~164.0°C	DMSO-d6 1.35(6H,d,J=6.9Hz) 3.22(1H,o,J=6.9Hz) 5.34(2H,s) 6.69(1H,s) 6.96(2H,d,J=9.0Hz) 7.26(2H,d,J=9.0Hz) 7.52-7.68(4H,m) 7.68(1H,d,J=9.1Hz) 8.04(1H,d,J=9.1Hz) 8.73(1H,s) 8.73(2H,br.s) 10.9(1H,s) 13.7(1H,br.s)	FAB- 482 [M-H+] (28)
53	 無色結晶	160.0~161.0°C	DMSO-d6 1.10(3H,t,J=7.6Hz) 1.32(3H,t,J=7.6Hz) 2.48(2H,q,J=7.6Hz) 2.89(2H,q,J=7.6Hz) 5.30(2H,s) 6.66(1H,s) 6.84(2H,d,J=8.6Hz) 7.05(2H,D,J=8.6Hz) 7.51-7.69(4H,m) 7.96(2H,s) 8.74(2H,br.s) 8.75(1H,s) 10.9(1H,s) 13.8(1H,s)	FAB- 461 [M-H+] (13)
54	 無色結晶 (AcOEt-Et2O)	150.0~152.0°C	DMSO-d6 1.32(3H,t,J=7.5Hz) 2.19(3H,s) 2.89(2H,q,J=7.5Hz) 5.32(2H,s) 6.66(1H,s) 6.79(1H,dd,J=3.0,8.7Hz) 6.92(1H,d,J=3.0Hz) 7.22(1H,d,J=8.7Hz) 7.50-7.70(4H,m) 7.91-7.99(2H,m) 8.73(2H,br.s) 8.74(1H,s) 10.86(1H,s) 13.85(1H,br.s)	FAB- 481 [M-H+] (26)

表19

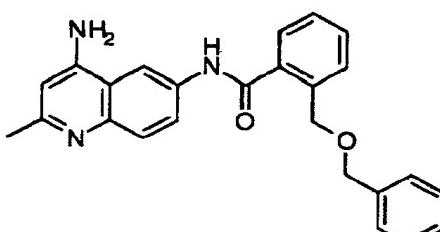
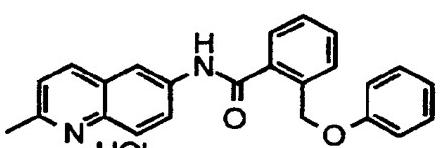
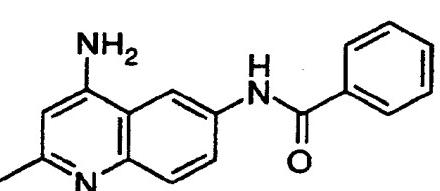
実施例	構造式／性状・結晶化溶媒	融点	1H NMR ( $\delta$ ) ppm	MS
55		83.0~84.0 °C	DMSO-d6,300MHz 2.41(3H,s) 4.53(2H,s) 4.78(2H,s) 6.46(1H,s) 6.49(2H,br.s) 7.22-7.30(5H,m) 7.45-7.66(6H,m) 8.41(1H,s) 10.45(1H,s)	398 [M+H <sup>+</sup> ] (100)
56			DMSO-d6,300MHz 2.91(3H, s) 5.33(2H, s) 6.87-6.92(3H, m) 7.18-7.23(2H, m) 7.52-7.68(4H, m) 7.87(1H, d, J=8.7Hz) 8.18-8.25(2H, m) 8.79(1H, s) 8.92(1H, d, J=8.7Hz) 11.05(1H, s)	
57			DMSO-d6,300MHz 2.40(3H,s) 6.43(2H,br.s) 6.45(1H,s) 7.53-7.75(5H,m) 8.00(1H,s) 8.03(1H,s) 8.38(1H,d,J=2.1Hz) 10.35(1H,s)	FAB+ 278 [M+H <sup>+</sup> ] (100)

表20

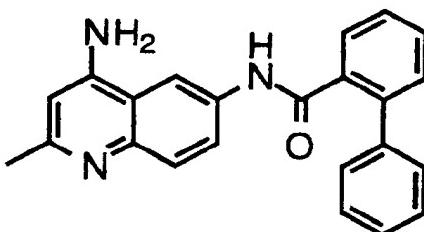
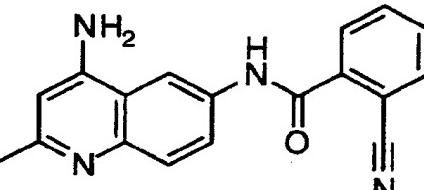
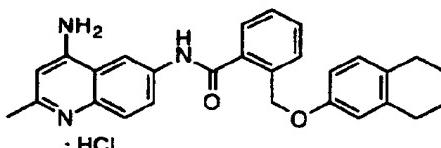
実施例	構造式／性状・結晶化溶媒	融点	1H NMR ( $\delta$ ) ppm	MS
58			DMSO-d6,300MHz 2.37(3H, s) 6.36(2H, s) 6.42(1H, s) 7.29-7.61(11H, m) 8.25(1H, d, J=2.0Hz) 10.33(1H, s)	FAB+ 354 [M+H]+ (100)
59			DMSO-d6,300MHz 2.44(3H,s) 6.49(1H,s) 6.68(2H,br.s) 7.56-8.30(7H,m) 10.30(1H,s)	FAB+ 303 [M+H+] (9)
60		176°C		

表21

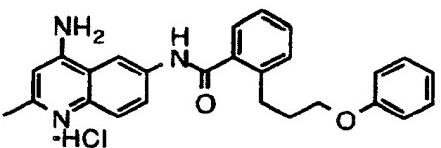
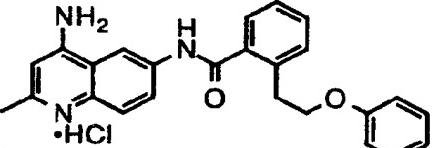
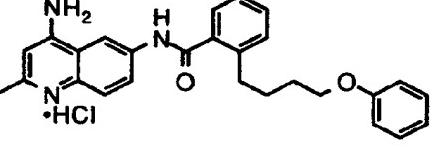
実施例	構造式／性状・結晶化溶媒	融点	1H NMR ( $\delta$ ) ppm	MS
61	 無色結晶	232°C		
62	 黄色結晶	208°C		
63	 淡黄色結晶	212°C		

表22

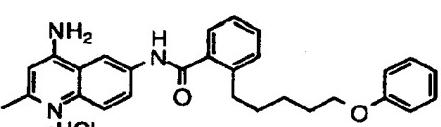
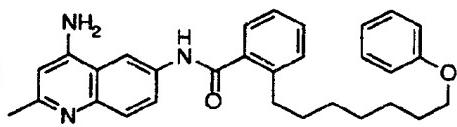
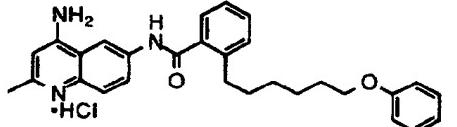
実施例	構造式／性状・結晶化溶媒	融点	1H NMR ( $\delta$ ) ppm	MS
64	 淡黄色结晶	253°C		
65	 · HCl 無色结晶	223.0~225.0°C	DMSO-d6 1.20-1.38(6H,m) 1.50-1.68(4H,m) 2.57(3H,s) 2.78(2H,t,J=6.5Hz) 3.79(2H,t,J=6.5Hz) 6.59(1H,s) 6.81-6.91(3H,m) 7.22-7.51(6H,m) 7.88-7.94(2H,m) 8.69(2H,br.s) 8.79(1H,s) 10.78(1H,s) 13.79(1H,br.s)	
66	 淡褐色结晶	210°C		

表23

実施例	構造式／性状・結晶化溶媒	融点	1H NMR ( $\delta$ ) ppm	MS
67			DMSO-d6,300MHz 2.02 (2H,m) 2.17 (3H,s) 2.61 (3H,s) 2.94 (3H,t,J=8.2Hz) 3.90 (3H,t,J=6.4Hz) 6.62 (1H,s) 6.71 (2H,d,J=8.6Hz) 6.97 (2H,d,J=8.6Hz) 7.34-7.54 (4H,m) 7.95 (2H,s) 8.50-8.90 (2H,brs) 8.78 (1H,s) 10.80 (1H,s) 14.02 (1H,s)	
68			DMSO-d6,300MHz 2.07 (2H,s) 2.61 (3H,s) 2.97 (2H,t,J=8.0Hz) 4.04 (2H,t,J=6.1Hz) 6.62 (1H,s) 7.07 (1H,d,J=8.9Hz) 7.25 (1H,dd,J=8.9,2.6Hz) 7.34-7.53 (5H,m) 8.50-8.90 (2H,brs) 8.77 (1H,s) 10.80 (1H,s) 14.00 (1H,s)	
69			DMSO-d6,300MHz 2.60 (3H,s) 3.24 (2H,t,J=6.8Hz) 4.23 (3H,t,J=6.8Hz) 6.62 (1H,s) 6.90 (2H,d,J=8.9Hz) 7.23 (2H,d,J=8.9Hz) 7.39-7.60 (4H,m) 7.95 (2H,s) 8.50-8.90 (2H,brs) 8.80 (1H,s) 10.85 (1H,s) 13.94 (1H,s)	

表24

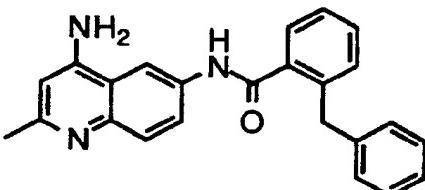
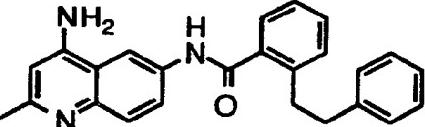
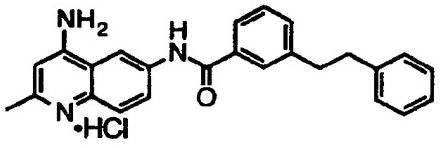
実施例	構造式／性状・結晶化溶媒	融点	1H NMR ( $\delta$ ) ppm	MS
70			DMSO-d6,300MHz 2.38(3H, s) 4.18(2H, s) 6.41(2H, s) 6.45(1H, s) 7.14-7.63(11H, m) 8.42(1H, s) 10.44(1H, s)	FAB- 366 [M-H] (100)
71			DMSO-d6,300MHz 2.38(3H, s) 2.88-2.93(2H, m) 3.03-3.09(2H, m) 6.43(2H, s) 6.45(1H, s) 7.14-7.71(11H, m) 8.43(1H, s) 10.46(1H, s)	FAB+ 382 [M+H] (100)
72	 無色結晶	>300°C		

表25

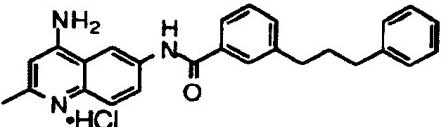
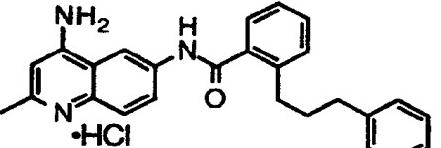
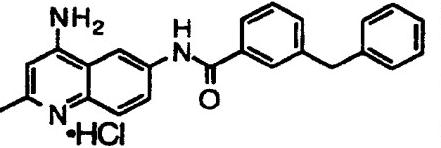
実施例	構造式／性状・結晶化溶媒	融点	1H NMR ( $\delta$ ) ppm	MS
73	 無色結晶	280.0～282.0°C		
74	 無色結晶	252.0～254.0°C		
75	 無色結晶	306.0～308.0°C		

表26

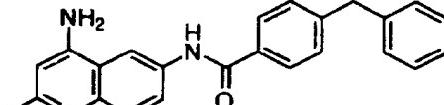
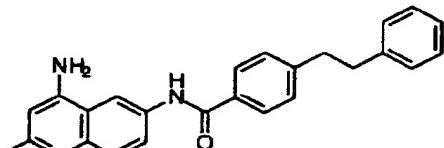
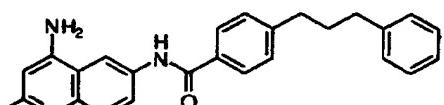
実施例	構造式／性状・結晶化溶媒	融点	1H NMR ( $\delta$ ) ppm	MS
76		184.0~185.0°C	2.40(3H,s) 4.04(2H,s) 6.44(1H,s) 6.46(2H,br.s) 7.19-7.42(7H,m) 7.64(1H,d,J=9.3Hz) 7.72(1H,dd,J=2.1,9.0Hz) 7.94(2H,d,J=7.8Hz) 8.36(1H,d,J=2.1Hz) 10.27(1H,s)	FAB+ 368 [M+H+] (100)
77		183.0~184.0°C	DMSO-d6,300MHz 2.40(3H,s) 2.92-3.01(4H,m) 6.43(2H,br.s) 6.44(1H,s) 7.16-7.38(7H,m) 7.65(1H,d,J=8.9Hz) 7.73(1H,dd,J=2.1,8.9Hz) 7.94(2H,d,J=8.1Hz) 8.37(1H,d,J=2.1Hz) 10.28(1H,s)	FAB+ 382 [M+H+] (100)
78		161.0~162.0°C	DMSO-d6,300MHz 1.89-1.96(2H,m) 2.40(3H,s) 2.63(2H,t,J=8.0Hz) 2.70(2H,t,J=8.0Hz) 6.43(2H,br.s) 6.44(1H,s) 7.16-7.40(7H,m) 7.65(1H,d,J=8.8Hz) 7.73(1H,dd,J=2.4,8.8Hz) 7.95(2H,d,J=8.4Hz) 8.37(1H,d,J=2.1Hz) 10.28(1H,s)	FAB+ 396 [M+H+] (100)

表27

実施例	構造式／性状・結晶化溶媒	融点	1H NMR ( $\delta$ ) ppm	MS
79		109.0 ~ 110.0°C	DMSO-d6,300MHz 2.40(3H,s) 6.43(2H,br.s) 6.45(1H,s) 6.66(1H,d,J=12.3Hz) 6.91(1H,d,J=12.3Hz) 7.15-7.21(6H,m) 7.32(1H,t,J=7.2Hz) 7.40(1H,t,J=7.2Hz) 7.62-7.65(3H,m) 8.42(1H,s) 10.44(1H,s)	FAB+ 380 [M+H+] (100)
80		124.0 ~ 125.0°C	DMSO-d6,300MHz 2.40(3H,s) 6.45(2H,s) 7.26-7.66(12H,m) 7.94(1H,d,J=7.9Hz) 8.48(1H,s) 10.54(1H,s)	FAB+ 380 [M+H+] (100)
81	 無色結晶	233°C		

表28

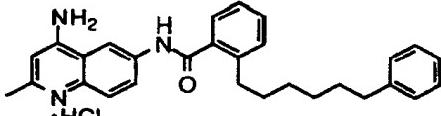
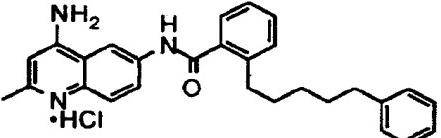
実施例	構造式／性状・結晶化溶媒	融点	1H NMR ( $\delta$ ) ppm	MS
82	 無色結晶	213°C		
83			DMSO-d6, 300MHz 1.30-1.62(6H, m) 2.48(2H, t, J=7.8Hz) 2.60(3H, s) 2.77(2H, t, J=7.8Hz) 6.61(1H, s) 7.05-7.51(9H, m) 7.92(2H, s) 8.65(2H, br.s) 8.77(1H, s) 10.77(1H, s)	FAB- 459 [M-H] (5) 149 (100)
84	 淡黄色結晶	285°C		

表29

実施例	構造式／性状・結晶化溶媒	融点	1H NMR ( $\delta$ ) ppm	MS
85			DMSO-d6,300MHz 2.41(3H,s) 6.45(2H,s) 6.73(2H,br.s) 6.85(1H,d,J=7.8Hz) 7.13-7.36(13H,m) 7.58-7.72(3H,m) 8.51(1H,s) 10.55(1H,s)	FAB+ 456 [M+H+] (100)
86	 無色結晶	270.0 ~ 273.0°C	DMSO-d6 0.81-0.85(2H,m) 1.10-1.18(5H,m) 1.43-1.68(6H,m) 2.60(3H,s) 2.79(2H,t,J=7.7Hz) 6.62(1H,s) 7.31-7.50(4H,m) 7.95(2H,s) 8.60(2H,br.s) 8.77(1H,s) 10.77(1H,s) 13.96(1H,br.s)	FAB- 423[M-H+] (13)
87		>300°C	DMSO-d6,300MHz	

表30

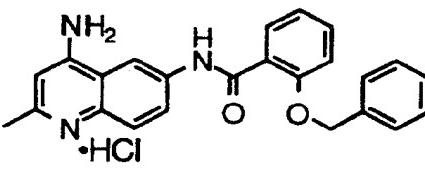
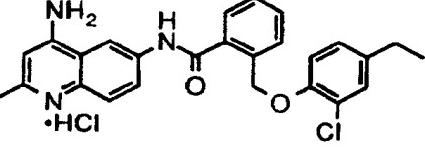
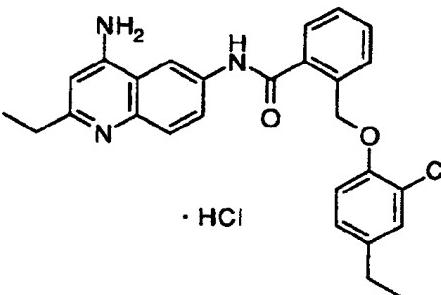
実施例	構造式／性状・結晶化溶媒	融点	1H NMR ( $\delta$ ) ppm	MS
88	 無色結晶	240°C		
89	 淡褐色結晶	245.9°C	DMSO-d6, 300MHz 1.10(3H, t, J=7.6Hz) 2.50(2H, q, J=7.6Hz) 2.60(3H, s) 5.41(2H, s) 6.62(1H, s) 7.08(2H, s) 7.22(1H, s) 7.50-7.74(4H, m) 7.94-8.02(2H, m) 8.68(2H, br.s) 8.76(1H, s)	FAB- 481 [M-H] (3) 480 (4) 155 (100)
90	 無色結晶 (AcOEt-Et2O)	137.0~138.0°C	DMSO-d6 1.10(3H,t,J=7.6Hz) 1.30(3H,t,J=7.6Hz) 2.49(2H,q,J=7.6Hz) 2.84(2H,q,J=7.6Hz) 5.40(2H,s) 6.62(1H,s) 7.08(2H,s) 7.22(2H,s) 7.53-7.62(2H,m) 7.69-7.72(2H,m) 7.91(2H,s) 8.18(2H,br.s) 8.68(1H,s) 10.82(1H,s)	

表31

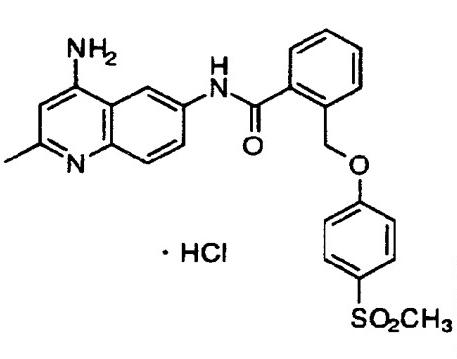
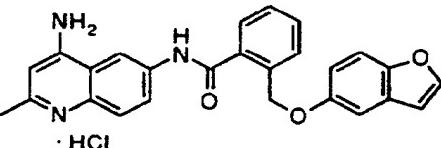
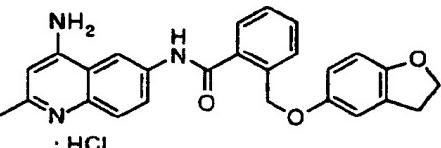
実施例	構造式／性状・結晶化溶媒	融点	1H NMR ( $\delta$ ) ppm	MS
91	 無色結晶	185.0～186.0°C	DMSO-d6 2.59(3H,s) 3.11(3H,s) 5.45(2H,s) 6.60(1H,s) 7.16(2H,d,J=8.9Hz) 7.55-7.72(4H,m) 7.78(2H,d,J=8.9Hz) 7.88(2H,d,J=9.0Hz) 7.93(2H,d,J=9.0Hz) 8.70(2H,br.s) 8.72(1H,s) 10.89(1H,s) 13.77(1H,br.s)	
92		269°C	DMSO-d6,300MHz	
93		233°C	DMSO-d6,300MHz	

表32

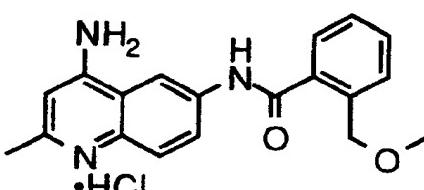
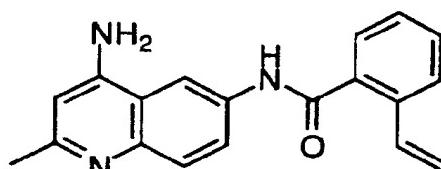
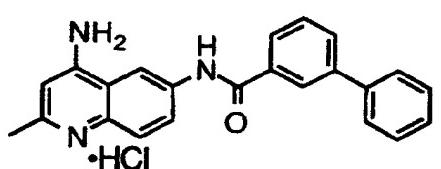
実施例	構造式／性状・結晶化溶媒	融点	1H NMR ( $\delta$ ) ppm	MS
94	 淡赤色結晶	244°C		
95			DMSO-d6,300MHz 2.40(3H,s) 5.35(1H,d,J=11.6Hz) 5.87(1H,d,J=17.8Hz) 6.41(2H,br.s) 6.45(1H,s) 7.04(1H,dd, J=11.6,17.8Hz) 7.42-7.78(6H,m) 8.42(1H,s) 10.46(1H,s)	FAB+ 304 [M+H+] (100)
96	 無色結晶	325.0 ~ 330.0°C		

表33

実施例	構造式／性状・結晶化溶媒	融点	1H NMR ( $\delta$ ) ppm	MS
97			DMSO-d6,300MHz 2.55(3H, s) 5.51(2H, s) 6.92(1H, s) 7.11-7.15(1H, m) 7.31-7.36(2H, m) 7.51-7.71(1H, m) 7.88-7.90(2H, m) 8.18(1H, d, J=7.2Hz) 8.63(1H, d, J=7.5Hz) 10.64(1H, s) 12.05(1H, s)	FAB+ 397 [M+H] <sup>+</sup> (42) 174 (100)
98		216°C		
99		221°C		

表34

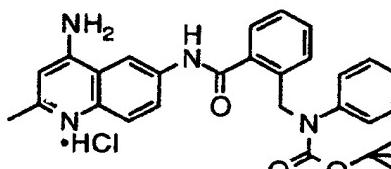
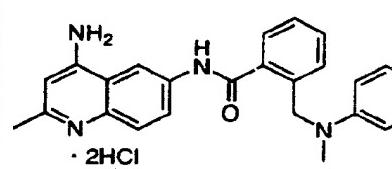
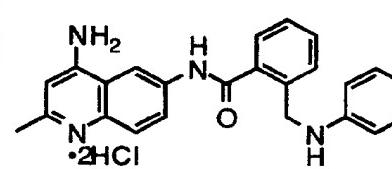
実施例	構造式／性状・結晶化溶媒	融点	1H NMR ( $\delta$ ) ppm	MS
100	 淡黄色結晶	208°C		
101		214°C		
102	 淡黄色結晶	274°C		

表35

実施例	構造式／性状・結晶化溶媒	融点	1H NMR ( $\delta$ ) ppm	MS
103			DMSO-d6,300MHz 1.83-2.08(3H, m) 2.30-2.42(1H, m) 2.57(3H, s) 3.50-3.75(2H, m) 4.68(1H, m) 6.57(1H, s) 7.47-7.58(5H, m) 7.84-7.93(2H, m) 8.64(2H, br.s) 8.68(1H, s) 10.60(1H, s) 13.59(1H, s)	
104			DMSO-d6,300MHz 1.83-2.29(4H, m) 3.57-3.79(2H, m) 3.72(2H, s) 4.55(1H, m) 6.57(1H, s) 7.22-7.38(5H, m) 7.88-7.93(2H, m) 8.62(1H, s) 8.66(1H, br.s) 10.57(1H, s) 13.88(1H, s)	FAB- 423 [M-H] (6) 127 (100)
105			DMSO-d6,300MHz 1.80-2.39(4H, m) 2.58(3H, s) 2.79-2.85(2H, m) 3.48-3.60(2H, m) 4.52-4.54(1H, m) 6.58(1H, s) 7.11-7.30(5H, m) 7.89(2H, s) 8.64(3H, br.s) 10.52(1H, s) 13.79(1H, s)	FAB- 437 [M-H] (13) 127 (100)

表36

実施例	構造式／性状・結晶化溶媒	融点	1H NMR ( $\delta$ ) ppm	MS
106			DMSO-d6,300MHz 1.75-2.03(6H, m) 2.33(2H, t, J=6.9Hz) 2.51-2.63(5H, m) 3.49(2H, m) 4.51-4.54(1H, m) 6.57(1H, s) 7.09-7.31(5H, m) 7.89(1H, s) 8.61(1H, s) 8.64(2H, br.s)	FAB- 451 [M-H]- (19) 127 (100)
107			CDCl3,300MHz 1.72-2.07(4H, m) 2.18-2.49(2H, m) 2.56-2.82(3H, m) 2.60(3H, s) 3.20-3.24(1H, m) 3.32(1H, m) 4.86(2H, br.s) 6.49(1H, s) 7.16-7.29(5H, m) 7.32(1H, dd, J=8.9, 2.3Hz) 7.94(1H, d, J=8.9Hz) 8.55(1H, d, J=2.3Hz) 9.70(1H, s)	FAB+ 389 [M+H]+ (100)
108		219°C	DMSO-d6,300MHz	

表37

実施例	構造式／性状・結晶化溶媒	融点	1H NMR ( $\delta$ ) ppm	MS
109			DMSO-d6,300MHz 2.60 (3H,s) 5.46 (2H,s) 6.61 (1H,s) 7.07(2H,dd,J=7.2,2.4Hz) 7.35(2H,dd,J=7.2,2.4Hz) 7.40 (1H,d,J=2.4Hz) 7.87 (1H,d,J=2.4Hz) 8.60-8.80 (2H,brs) 8.71 (1H,s) 10.57 (1H,s) 14.04 (1H,s)	
110			DMSO-d6,300MHz 2.60 (3H,s) 4.28 (2H,t-like) 4.75 (2H,t-like) 6.17 (1H,m) 6.62 (1H,s) 6.92 (2H,d,J=9.0Hz) 7.18-7.30 (4H,m) 7.98 (1H,d,J=9.1Hz) 8.05 (1H,d,J=9.1Hz) 8.40-8.90 (2H,brs) 8.64 (1H,s) 10.32 (1H,s) 14.18 (1H,s)	
111			DMSO-d6,300MHz 2.61 (3H,s) 5.42 (2H,s) 6.65 (1H,s) 6.83 (1H,d,J=1.7Hz) 7.04 (2H,d,J=8.9Hz) 7.35 (2H,d,J=8.9Hz) 7.99 (1H,d,J=1.7Hz) 8.50-9.00 (2H,brs) 8.73 (1H,s) 10.73 (1H,s) 14.4 (1H,s)	

表38

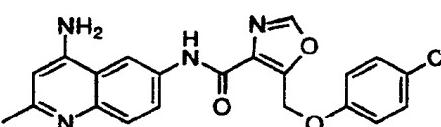
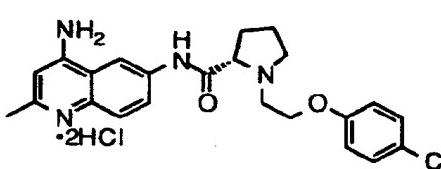
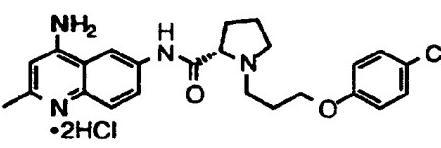
実施例	構造式／性状・結晶化溶媒	融点	1H NMR ( $\delta$ ) ppm	MS
112			DMSO-d6,300MHz 2.40 (3H,s) 5.57 (2H,s) 6.44 (1H,s) 6.48 (2H,s) 7.12 (2H,d,J=7.2Hz) 7.37 (2H,d,J=7.2Hz) 7.65 (1H,d,J=8.8Hz) 7.85 (1H,d,J=8.8Hz) 8.39 (1H,s) 8.69 (1H,s) 10.30 (1H,s)	
113	 淡褐色結晶	216°C		
114	 淡黄色結晶	211°C		

表39

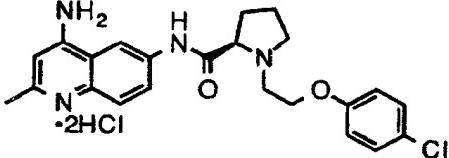
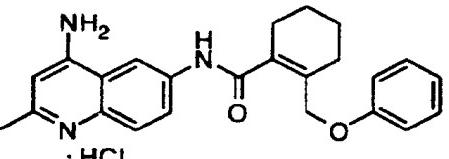
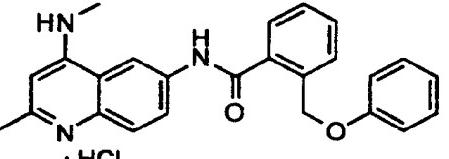
実施例	構造式／性状・結晶化溶媒	融点	1H NMR ( $\delta$ ) ppm	MS
115	 淡褐色結晶	253°C		
116			DMSO-d <sub>6</sub> ,300MHz 1.67 (4H,brs) 2.22 (2H,brs) 2.37 (2H,brs) 2.58 (3H,s) 4.61 (2H,s) 6.59 (1H,s) 6.88-6.92 (3H,m) 7.21-7.28 (2H,m) 7.88 (2H,s) 8.62 (2H,brs) 8.68 (1H,s) 10.45 (1H,s) 13.85 (1H,s)	
117		284°C	DMSO-d <sub>6</sub> ,300MHz	

表40

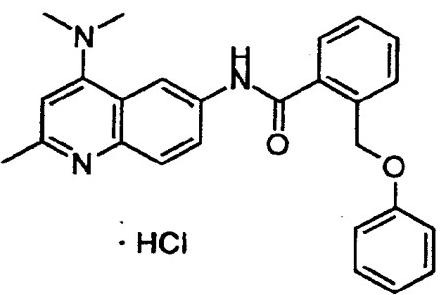
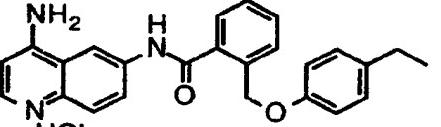
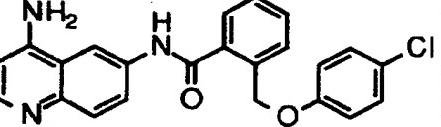
実施例	構造式／性状・結晶化溶媒	融点	1H NMR ( $\delta$ ) ppm	MS
118	 · HCl <p style="text-align: center;">無色結晶 (AcOEt-Et<sub>2</sub>O)</p>		CD <sub>3</sub> OD, 300MHz 2.67(3H, s) 3.39(6H, s) 5.32(2H, s) 6.79(1H, s) 6.84-6.90(3H, m) 7.13-7.19(2H, m) 7.48-7.67(4H, m) 7.75(1H, d, J=9.0Hz) 7.91(1H, dd, J=2.0, 9.0Hz) 8.95(1H, s)	FAB- 447[M-H <sup>+</sup> ] (28)
119	 · HCl <p style="text-align: center;">淡灰色結晶</p>	219°C	DMSO-d <sub>6</sub> , 300MHz 1.09(3H, t, J=7.5Hz) 2.47(2H, q, J=7.5Hz) 5.30(2H, s) 6.78(1H, d, J=6.9Hz) 6.84(2H, d, J=8.7Hz) 7.03(2H, d, J=8.7Hz) 7.51-7.69(4H, m) 7.90-7.99(2H, m) 8.36(1H, br.t) 8.79(1H, s) 8.90(2H, br.s) 10.89(1H, s) 13.89(1H, s)	
120	 · HCl <p style="text-align: center;">淡灰色結晶</p>	231°C	DMSO-d <sub>6</sub> , 300MHz 5.34(2H, s) 6.79(1H, d, J=6.8Hz) 6.96(2H, d, J=6.9Hz) 7.26(2H, d, J=6.9Hz) 7.50-7.71(4H, m) 7.93-8.00(2H, m) 8.35(1H, d, J=6.8Hz) 8.78(1H, s) 8.88(2H, br.s) 10.90(1H, s) 14.03(1H, s)	

表41

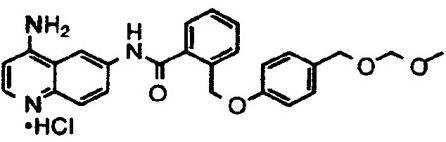
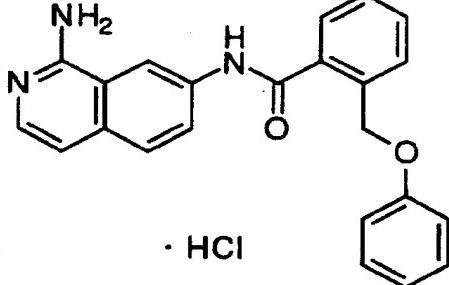
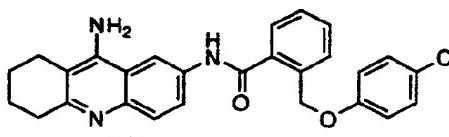
実施例	構造式／性状・結晶化溶媒	融点	1H NMR ( $\delta$ ) ppm	MS
121	 淡黄色結晶	276°C	DMSO-d6,300MHz 2.60(3H, s) 3.26(3H, s) 4.39(2H, s) 6.57(2H, s) 5.34(2H, s) 6.61(1H, s) 6.92(2H, d, J=8.5Hz) 7.20(2H, d, J=8.5Hz) 7.47-7.70(4H, m) 7.95(2H, s) 8.61(2H, br.s) 8.75(1H, s)	FAB- 492 [M-H] (100)
122	 無色結晶	116.0~117.0°C	DMSO-d6 5.34(2H,s) 6.90-6.95(3H,m) 7.19-7.26(3H,m) 7.52-7.71(5H,m) 7.93-7.97(2H,m) 8.94(1H,s) 9.05(1H,br.s) 11.0(1H,s) 13.4(1H,br.s)	FAB- 405 [M-H+] (6)
123		283°C	DMSO-d6,300MHz	

表42

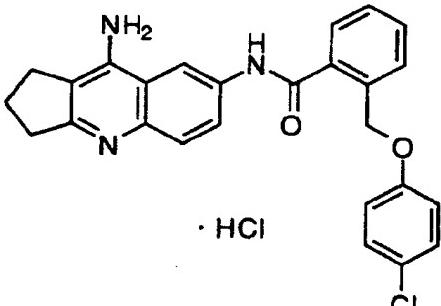
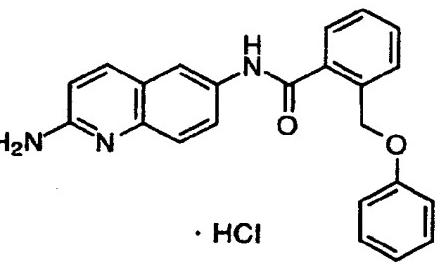
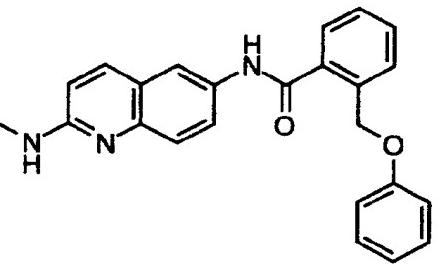
実施例	構造式／性状・結晶化溶媒	融点	1H NMR ( $\delta$ ) ppm	MS
124	 無色結晶	164.0～165.0°C	DMSO-d6 2.21(2H,t,J=7.3Hz) 2.89(2H,t,J=7.3Hz) 3.18(2H,t,J=7.3Hz) 5.35(2H,s) 6.97(2H,d,J=9.0Hz) 7.27(2H,d,J=9.0Hz) 7.50-7.71(4H,m) 7.86-7.89(2H,m) 8.45(2H,br.s) 8.76(1H,s) 10.83(1H,s) 14.24(1H,br.s)	FAB- 479 [M-H+] (3)
125	 無色結晶	190.0～191.0°C	DMSO-d6 5.31(2H,s) 6.87-6.93(3H,m) 7.09(1H,d,J=9.2Hz) 7.20-7.25(2H,m) 7.48-7.64(4H,m) 7.69(1H,d,J=9.2Hz) 7.94(1H,d,J=9.2Hz) 8.38(1H,d,J=9.2Hz) 8.41(1H,s) 10.78(1H,s) 14.11(1H,br.s)	
126	 無色結晶	172.0～173.0°C	DMSO-d6, 300MHz 2.88(3H,d,J=4.8Hz) 5.31(2H,s) 6.73(1H,d,J=8.8Hz) 6.88-6.96(4H,m) 7.21-7.27(2H,m) 7.46-7.56(3H,m) 7.62-7.68(3H,m) 7.78(3H,d,J=8.8Hz) 8.11(1H,d,J=2.2Hz) 10.42(1H,s)	FAB+ 384[M+H+] J (100)

表43

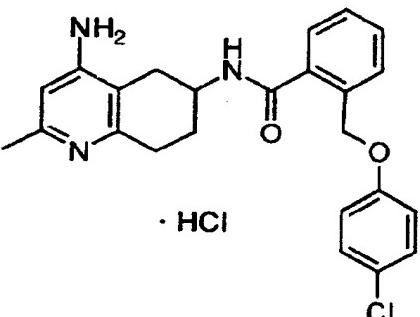
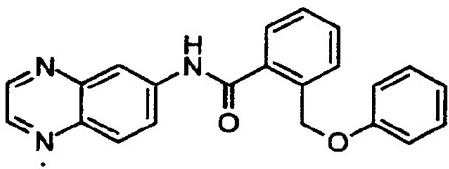
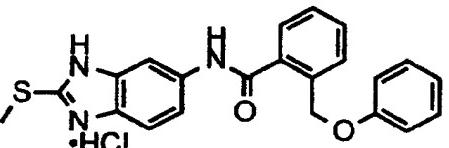
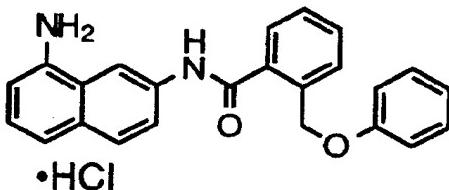
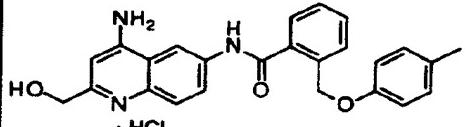
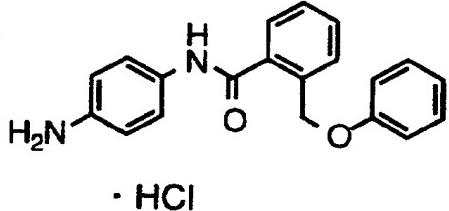
実施例	構造式／性状・結晶化溶媒	融点	1H NMR ( $\delta$ ) ppm	MS
127	 無色結晶 (AcOEt-Et2O)	153.0~155.0°C	DMSO-d6,300MHz 1.68-2.09(2H,m) 2.39(3H,s) 2.31-2.56(2H,m) 2.73-2.98(3H,m) 4.21-4.34(1H,m) 5.25(2H,dd,J=8.9Hz, J=12.5Hz) 6.50(1H,s) 6.99(2H,d,J=8.9Hz) 7.33(2H,d,J=8.9Hz) 7.42-7.57(4H,m) 7.90-8.14(2H,m) 8.60(1H,d,J=7.6Hz) 13.10(1H,s)	FAB- 457 [M-H <sup>+</sup> ] (58)
128	 HCl		DMSO-d6,300MHz 5.34 (2H,s) 6.85-6.94 (3H,m) 7.18-7.25 (2H,m) 7.50-7.61 (4H,m) 8.06 (1H,d,J=8.7Hz) 8.11(1H,dd,J=8.7,2.1Hz) 8.63 (1H,J=1.8Hz) 8.84 (1H,d,J=1.8Hz) 8.91 (1H,d,J=1.8Hz) 10.97 (1H,s)	
129	 無色結晶	191°C		

表44

実施例	構造式／性状・結晶化溶媒	融点	1H NMR ( $\delta$ ) ppm	MS
130	 無色結晶	237°C		
131		201°C		
132	 無色結晶	241°C		

次に、本発明化合物の鎮痛効果の評価方法について説明する。

*in vitro*での評価としてはORL-1受容体バインディングアッセイ及び選択性を評価するため $\mu$ 受容体へのバインディングアッセイを行った。また、*in vivo*での評価としては、鎮痛効果を判断する試験法として古くから広く用いられているホットプレートテスト及びティルフリックテスト、更にアロディニアに対する評価としてアロディニア病態モデルを用いた触覚刺激テストを行った。

#### 試験例 [1] ORL-1受容体 binding assay

ヒトORL-1発現細胞より得た細胞膜懸濁液をトリス緩衝液 [50 mM Tris、2 mM EDTA、0.1 mM (p-Amidinophenyl) methanesulfonyl Fluoride Hydrochloride (p-APMSF)、2 mg/ml BSA] にて膜タンパク量が約25  $\mu$ g/ml (2.5  $\mu$ g/well) になる様に調製した。これに [ $^3$ H] ノシセプチン (トリス緩衝液で終濃度0.5 nMに希釈)、及び被験物質 (トリス緩衝液で終濃度10 nM~10  $\mu$ Mに希釈) を混合し、室温で60分インキュベートした。Cell harvesterを用いて膜を G/F-B フィルター (Packard, Unifilter 96GF/B) に回収し、反応を停止させた。さらに3回洗浄後、フィルターを42°Cで1時間乾燥し、scintillation solution (Packard, microscint-20) を添加し、放射活性 (Packard, Top count A9912V) を測定した。

なお、非特異的結合は1  $\mu$ M ノシセプチン存在下での結合とし、総結合と非特異的結合との差を特異的結合とした。また、各濃度の化合物の特異的結合に対する阻害率からIC<sub>50</sub>値を求め、これと [ $^3$ H] ノシセプチンのKd値から被験物質のKi値を算出した。

#### 試験例 [2] $\mu$ 受容体 binding assay

ラット大脳膜標品 (終濃度0.755 mg · Protein/ml)、[ $^3$ H] DAMGO (Trty-D-Ala-Gly-NMe-Phen-Gly-ol) [トリス緩衝液 (50 mM Tris-HCl、0.1 mM p-APMSF、2 mg/ml BSA (pH=7.4)) で終濃度1 nMに希釈]、及び被験物質 (トリス緩衝液で終濃度10 nM~10  $\mu$ Mに希釈) を混合し、室温で90分インキュベートした。Cell har-

v e s t e r を用いて膜をG／F-B フィルター（同上）に回収し、反応を停止させた。さらに3回洗浄後、フィルターを42°Cで1時間乾燥し、scintillation solution solution（同上）を添加し、放射活性（同上）を測定した。

なお、非特異的結合は10 μM Naloxone存在下での結合とし、総結合と非特異的結合との差を特異的結合とした。また、各濃度の化合物の特異的結合に対する阻害率からIC<sub>50</sub>値を求め、これと[<sup>3</sup>H]DAMGOのKd値から被検物質のKi値を算出した。

#### 試験例 [3] Hot-plate test

マウス(Crj, ICR, 4週齢, 雄)をhot-plate(温度55.5±0.5度)上に乗せ、飛び上がって逃げようとするまでの時間を測定記録し、その値と体重を基に各投与群毎に偏りのないように群分けをした。被検物質を0.5%メチルセルロース(MC)溶液に懸濁し、マウスに経口投与した後、投与60分後再びマウスをhot-plate上に乗せ、後肢を舐めるまでの時間あるいは飛び上がって逃げようとするまでの時間を測定記録した。結果は、溶媒投与群に対する有意差をANOVAの後、Dunnett two-tailed testを用いて検討した。

#### 試験例 [4] Tail-flick test

ラット(Crj, SD, 7若しくは8週齢, 雄)をtail-flick鎮痛効果測定装置(ウゴ・バジレ社製)にて尾部付け根付近に下から熱光線を照射し、尻尾を動かし逃避するまでの時間を測定した。薬物投与前に3回測定を繰り返し、その値と体重を基に各投与群毎に偏りのない様に群分けをした。被検物質を0.5%MC溶液に懸濁し、ラットに経口投与した後、投与30、60、90、120、180分後に再び測定を行った。結果は、溶媒投与群に対する有意差をANOVAの後、Dunnett two-tailed testを用いて検討した。

#### 試験例 [5] Allodynia test

マウス(Crj, ICR, 4週齢, 雄)に、無麻酔下にてノシセプチン(50pg/5μl)を髄腔内に投与した。投与後20分間5分毎にマウスの側腹部から尾部を絵筆にて撫で、それに対する反応を観察した。評価は、0；変化なし、1；触覚刺激

を加えると逃げる、啼く、2；触覚刺激に対して激しく啼く、勢いよく逃げるとした。被検物質は0.5%MC溶液に懸濁し、ノシセプチン投与の60分前に経口投与した。結果は、ノシセプチン投与20分後の各投与群毎のスコアの溶媒投与群に対する有意差をMann-Whitney U-testを用いて検討した。

これら試験[1]から試験[5]の結果を表45～47に示す。

表45

実施例番号	ORL-1 binding		$\mu$ binding		Allodynia M.E.D. (mg/kg)	Hot-plate M.E.D. (mg/kg)
	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	Ki ( $\mu$ M)	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	Ki ( $\mu$ M)		
1	0.12	0.007	1.52	0.570	0.3	1
2	0.07	0.004	1.33	0.497	0.3	1
3	1.47	0.079	1.11	0.417	3	30
4	0.23	0.013	1.26	0.453	<1	<3
5	0.52	0.028	1.34	0.505	3	
7	0.06	0.003	0.96	0.346	0.3	3
8	0.94	0.050	0.49	0.183	3	
9	0.32	0.016	2.03	0.764	1	<3
10	1.02	0.053	0.86	0.324	3	
11	0.06	0.003	1.12	0.424	0.3	3
12	0.16	0.008	0.67	0.254	0.3	3
16	0.11	0.006	0.69	0.259	0.1	3
17	0.13	0.007	1.02	0.385	0.3	1

M.E.D. : 最小有効量

表46

実施例番号	ORL-1 binding		$\mu$ binding		Allodynia M.E.D. (mg/kg)	Hot-plate M.E.D. (mg/kg)
	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	Ki ( $\mu$ M)	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	Ki ( $\mu$ M)		
18	0.09	0.004	1.04	0.393	0.3	
19	0.16	0.009	1.03	0.388	0.1	3
25	0.15	0.008	1.18	0.464	0.3<	
26	0.08	0.004	1.22	0.479	0.3	1
27	0.29	0.015	1.06	0.414	0.3	
29	0.16	0.009	1.05	0.414	0.3<	3
32	0.09	0.005	0.58	0.227	0.3<	-
33	0.09	0.005	1.44	0.565	0.3	
34	0.14	0.008	2.37	0.888	0.3	3
38	0.09	0.005	2.67	1.021	0.3<	
42	0.08	0.004	1.99	0.745	0.3	1
43	0.11	0.005	2.10	0.785	0.3	1
49	0.04	0.002	1.26	0.464	0.3	1

M.E.D. : 最小有効量

表47

実施例番号	ORL-1 binding		$\mu$ binding		Allodynia M.E.D. (mg/kg)	Hot-plate M.E.D. (mg/kg)
	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	Ki ( $\mu$ M)	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	Ki ( $\mu$ M)		
51	0.17	0.008	1.40	0.525		
61	1.22	0.063	5.35	2.012	3	
62	2.36	0.125	2.00	0.783	3<	
63	1.03	0.054	1.42	0.545	3<	
64	1.39	0.073	3.61	1.382	3<	
65	1.16	0.064			3<	
66	2.00	0.108			3<	
71	1.77	0.089			30	
84	2.52	0.129	1.11	0.419	<3	10<
89	0.13	0.006	1.46	0.548	0.3	1
90	0.11	0.005	1.18	0.442	-	3
93	0.12	0.007			0.3<	-

M.E.D. : 最小有効量

### 発明の効果

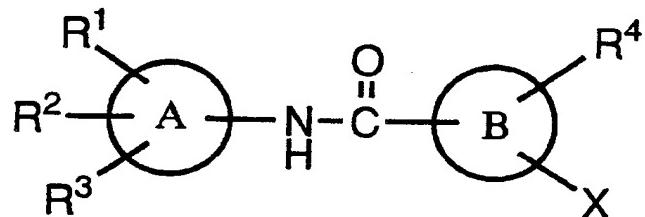
上記試験結果から明らかな様に、本発明の化合物はノシセプチン拮抗阻害作用を介する強い鎮痛効果を示し、その一部は $\mu$ 受容体を始めとするオピオイドレセプター( $\mu$ 、 $\kappa$ 、 $\delta$ 受容体)に比し選択的にORL-1受容体への作用を示す。

よってこれら化合物は痛み特に術後疼痛等の激しい痛み或るいは痛覚過敏、アロディニア等の知覚神経異常による痛みに有効な薬剤となる。また、ORL-1受容体に対し選択的な作用を示すことで顕著な副作用を示さない安全な薬剤となり得る。

本出願は日本で出願された平成10年特許第100029号を基礎としており、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

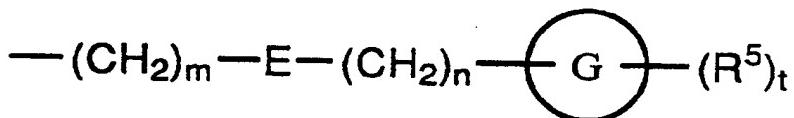
## 請求の範囲

## 1. 下記一般式 [1]



[1]

[式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>はそれぞれ同一若しくは異なって水素原子、水酸基によって置換されてもよい低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基又はジ低級アルキルアミノ基であり、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>はそれぞれ同一若しくは異なって水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基であり、環Aはアリール基又は複素環基であり、環Bはフェニル基、チエニル基、フリル基、ピロリル基、ピロリジニル基、オキサゾリル基又はシクロヘキセニル基であり、Xは水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基によって置換されてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基、アミノ基、シアノ基又は



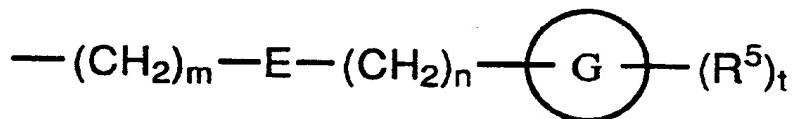
(式中、Eは単結合、-CH=CR<sup>6</sup>-（式中、R<sup>6</sup>は水素原子又はアリール基である。）、-O-、-S-、-NR<sup>7</sup>-（式中、R<sup>7</sup>は水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシカルボニル基である。）、カルボニル基、スルフィニル基又は-NHCO-であり、環Gはアリール基、複素環基、シクロアルキル基又は縮合アリール基であり、R<sup>5</sup>はハロゲン原子；水酸基；低級アルコキシ基によって置換されてもよい低級アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、低級アルカノイルオキシ基の何れかによって置換されてもよい低級アルキル基；低級アルコキシ基によって置換されてもよい低級アルコキシ基；アミノ基；低級アルキルアミノ基；ジ低級アルキルアミノ基；ニトロ基；シアノ基；低級アルカノイル基；低級アルカノイルオキシ基；カルボキシ基；低級アルコキ

シカルボニル基；低級アルキルスルホニル基又はフェニル基であり、 $t$ は環G上の置換基の数を表す0又は1乃至5の整数であり、 $t$ が2乃至5の整数であるとき $R^5$ は同一若しくは異なってもよく、

$m$ は0又は1乃至8の整数であり、 $n$ は0又は1乃至4の整数である。}である。]で表されるアミド誘導体又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含有してなるノシセプチナントゴニスト。

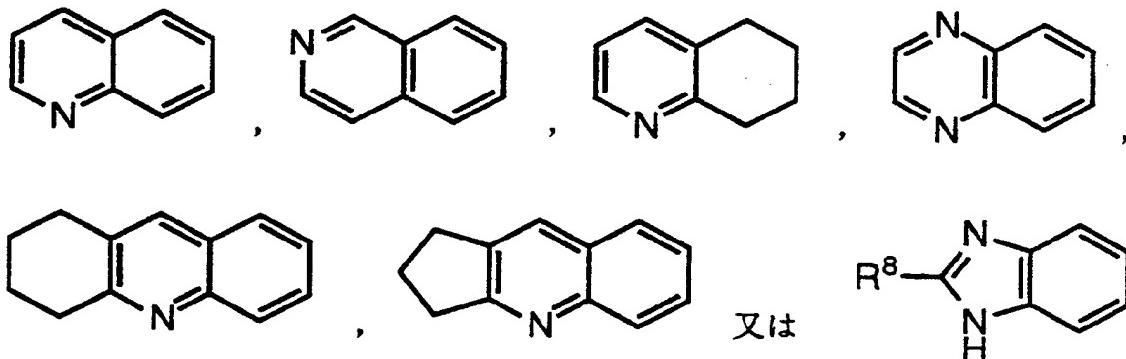
2. 環Aがキノリル基である請求項1記載のアミド誘導体又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含有してなるノシセプチナントゴニスト。

3. 環Bがフェニル基であり、Xが



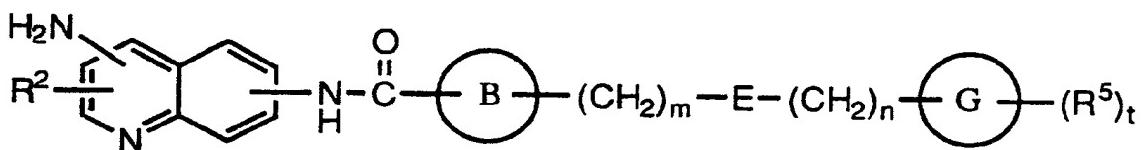
(式中、E、環G、 $R^5$ 、 $t$ 、 $m$ 及び $n$ は請求項1記載の通りである。)である請求項1記載のアミド誘導体又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含有してなるノシセプチナントゴニスト。

4. 環Aが



(式中、 $R^8$ は低級アルキルチオ基である。)である請求項3記載のアミド誘導体又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含有してなるノシセプチナントゴニスト。

5. 下記一般式 [1']

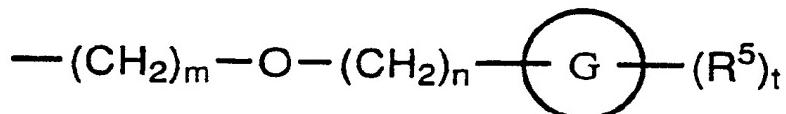


[1']

(式中、R<sup>2</sup>、環B、E、環G、R<sup>5</sup>、t、m及びnは請求項1記載の通りである。)で表されるアミド誘導体又は製薬上許容されるその塩。

6. 環Bがフェニル基であり、R<sup>2</sup>が低級アルキル基である請求項5記載のアミド誘導体又は製薬上許容されるその塩。

7. キノリン骨格上のアミノ基が4位に置換し、R<sup>2</sup>がメチル基でありかつキノリン骨格上の2位に置換し、Eが-O-でありかつ



(式中、環G、R<sup>5</sup>、t、m及びnは請求項1記載の通りである。)で示される置換基が環Bであるフェニル基の2位に置換する請求項6記載のアミド誘導体又は製薬上許容されるその塩。

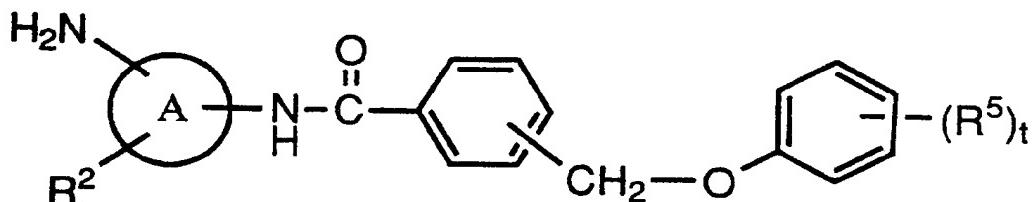
8. N-(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(4-エチルフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N-(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(2,4-ジクロロフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N-(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-(フェノキシメチル)ベンズアミド 塩酸塩、N-(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(4-メトキシフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N-(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(4-メトキシフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N-(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(3,5-ジメチルフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N-(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(3,4-ジメトキシフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N-(4-ニトロフェノキシ)メチル]ベンズアミド、N-(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(2,3-ジメトキシフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩

酸塩、N-(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(3-メチルフェノキシ)メチル]ベンズアミド、N-(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(3,5-ジメトキシフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N-(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(4-クロロフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N-(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(4-アセチルフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N-(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(4-ヒドロキシフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N-(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(4-メトキシメトキシフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N-(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(3-メトキシフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N-(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(4-シアノフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N-(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(4-メチルフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N-(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(4-トリフルオロメチルフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N-(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(3-ニトロフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N-(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(2-ニトロフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N-(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(4-アセトキシフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N-(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(2-メトキシフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N-(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(4-アミノフェノキシ)メチル]ベンズアミド 二塩酸塩、N-(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(3-クロロフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N-(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(4-フルオロフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N-(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(3,4-ジクロロフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N-(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(2-クロロフェノキシ)メチル]ベンズアミド 塩酸塩、N-(4-アミノ-2-メチル

– 6 –キノリル) – 2 – [(4 –ジメチルアミノフェノキシ) メチル] ベンズアミド 塩酸塩、N – (4 –アミノ – 2 –メチル – 6 –キノリル) – 2 – [(4 –tert –ブチルフェノキシ) メチル] ベンズアミド 塩酸塩、N – (4 –アミノ – 2 –メチル – 6 –キノリル) – 2 – (4 –ビフェニルオキシメチル) ベンズアミド 塩酸塩、N – (4 –アミノ – 2 –メチル – 6 –キノリル) – 2 – [(4 –イソプロピルフェノキシ) メチル] ベンズアミド 塩酸塩、N – (4 –アミノ – 2 –メチル – 6 –キノリル) – 2 – [(4 –ニトロフェノキシ) メチル] ベンズアミド 塩酸塩、N – (4 –アミノ – 2 –メチル – 6 –キノリル) – 2 – [(4 –ブロモフェノキシ) メチル] ベンズアミド 塩酸塩、N – (4 –アミノ – 2 –メチル – 6 –キノリル) – 2 – [(4 –プロピルフェノキシ) メチル] ベンズアミド 塩酸塩、N – (4 –アミノ – 2 –メチル – 6 –キノリル) – 2 – [(3 –フルオロフェノキシ) メチル] ベンズアミド 塩酸塩、N – (4 –アミノ – 2 –メチル – 6 –キノリル) – 2 – [(3 –トリフルオロメチルフェノキシ) メチル] ベンズアミド 塩酸塩、メチル 4 – [2 – {N – (4 –アミノ – 2 –メチル – 6 –キノリル) カルバモイル} ベンジルオキシ] 安息香酸 塩酸塩、N – (4 –アミノ – 2 –メチル – 6 –キノリル) – 2 – [(4 –ヨードフェノキシ) メチル] ベンズアミド、N – (4 –アミノ – 2 –メチル – 6 –キノリル) – 2 – (3 –ピリジルオキシメチル) ベンズアミド 塩酸塩、4 – [2 – {(4 –アミノ – 2 –メチル – 6 –キノリル) カルバモイル} ベンジルオキシ] 安息香酸 塩酸塩、N – (4 –アミノ – 2 –メチル – 6 –キノリル) – 2 – [(3 –シアノフェノキシ) メチル] ベンズアミド 塩酸塩、N – (4 –アミノ – 2 –メチル – 6 –キノリル) – 2 – [(4 –メシルフェノキシ) メチル] ベンズアミド 塩酸塩、N – (4 –アミノ – 2 –メチル – 6 –キノリル) – 2 – [(2 –クロロ – 4 –エチルフェノキシ) メチル] ベンズアミド 塩酸塩、N – (4 –アミノ – 2 –メチル – 6 –キノリル) – 2 – [(4 –クロロ – 3 –メチルフェノキシ) メチル] ベンズアミド 塩酸塩、N – (4 –アミノ – 2 –メチル – 6 –キノリル) – 2 – [(2 –クロロ – 4 –メチルフェノキシ) メチル] ベンズアミド 塩酸塩、N – (4 –アミノ – 2 –メチル – 6 –キノリル) – 2 – [(4 –エチルフェノキシ) メチル] ベンズアミド、N – (4 –アミノ – 2 –メチル – 6 –キノリル) – 2 – [(4 –

クロロ-3-メチルフェノキシ) メチル] ベンズアミド、4-[2-[(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル) カルバモイル] ベンジルオキシ] ベンジル 酢酸 塩酸塩、N-(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(4-ヒドロキシメチルフェノキシ) メチル] ベンズアミド 塩酸塩及びN-(4-アミノ-2-メチル-6-キノリル)-2-[(4-エチルフェノキシ) メチル] ベンズアミド 塩酸塩 一水和物からなる群より選ばれる請求項7記載のアミド誘導体又は製薬上許容されるその塩。

9. 下記一般式 [1'']



[1'']

(式中、環A、R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>及びtは請求項1記載の通りである。)で表されるアミド誘導体又は製薬上許容されるその塩。

10. 請求項5乃至9のいずれかに記載のアミド誘導体又は製薬上許容されるその塩と製薬上許容される担体を含有してなる医薬組成物。

11. 請求項5乃至9のいずれかに記載のアミド誘導体又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含有してなるノシセプチンアンタゴニスト。

12. 請求項1乃至9のいずれかに記載のアミド誘導体又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含有してなる鎮痛剤。

13. 請求項1乃至9のいずれかに記載のアミド誘導体又は製薬上許容されるその塩を投与することを含む、ノシセプチン拮抗作用を発現させる方法。

14. 請求項1乃至9のいずれかに記載のアミド誘導体又は製薬上許容されるその塩を投与することを含む、痛みの治療方法。

15. 請求項1乃至9のいずれかに記載のアミド誘導体又は製薬上許容されるその塩のノシセプチンアンタゴニストを製造するための使用。

16. 請求項 1 乃至 9 のいずれかに記載のアミド誘導体又は製薬上許容されるその塩の鎮痛剤を製造するための使用。

17. 請求項 1 乃至 9 のいずれかに記載のアミド誘導体又は製薬上許容されるその塩と製薬上許容される担体を含有するノシセプチン拮抗用医薬組成物。

18. 請求項 17 記載の医薬組成物、及び該医薬組成物をノシセプチン拮抗用途に使用することができる、又は使用すべきであることを記載した、該医薬組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。

19. 請求項 1 乃至 9 のいずれかに記載のアミド誘導体又は製薬上許容されるその塩と製薬上許容される担体を含有する鎮痛用医薬組成物。

20. 請求項 19 記載の医薬組成物、及び該医薬組成物を鎮痛用途に使用することができる、又は使用すべきであることを記載した、該医薬組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/01462

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/165, A61K31/415, A61K31/495, A61K31/47, C07D215/38, C07D215/42, C07D401/12, C07D405/12, C07D409/12, C07D235/28,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/165, A61K31/415, A61K31/495, A61K31/47, C07D215/38, C07D215/42, C07D401/12, C07D405/12, C07D409/12, C07D235/28,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REG (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 3-223278, A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.),	1-11, 15
X	2 October, 1991 (02. 10. 91) & EP, 381422, A1	17, 18 12, 16 19, 20
A	JP, 7-252228, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.),	1-11, 15
X	3 October, 1995 (03. 10. 95)	17, 18 12, 16 19, 20

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E"	earlier document but published on or after the international filing date
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
14 June, 1999 (14. 06. 99)

Date of mailing of the international search report  
22 June, 1999 (22. 06. 99)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/JP99/01462

**A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

C07D241/42, C07C235/42

**B. (Continuation) FIELDS SEARCHED**

C07D241/42, C07C235/42

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**International application No.  
PCT/JP99/01462**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 13, 14  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
They pertain to methods for treatment of the human body by therapy (Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT).
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**     The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP99/01462

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. Cl<sup>o</sup> A61K 31/165, A61K 31/415, A61K 31/495, A61K 31/47  
 C07D 215/38, C07D 215/42, C07D 401/12, C07D 405/12  
 C07D 409/12, C07D 235/28, C07D 241/42, C07C 235/42

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. Cl<sup>o</sup> A61K 31/165, A61K 31/415, A61K 31/495, A61K 31/47  
 C07D 215/38, C07D 215/42, C07D 401/12, C07D 405/12  
 C07D 409/12, C07D 235/28, C07D 241/42, C07C 235/42

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CA(STN), REG(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリ一*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 3-223278, A (山之内製薬株式会社) 2. 10月 1991 (02. 10. 91) & EP 381422, A1	1-11, 15 17, 18 12, 16 19, 20
X		
A	J P, 7-252228, A (藤沢薬品工業株式会社) 3. 10 月. 1995 (03. 10. 95)	1-11, 15 17, 18 12, 16 19, 20
X		

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献  
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

14. 06. 99

## 国際調査報告の発送日

22.06.99

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

## 特許庁審査官(権限のある職員)

鶴見 秀紀

印

4C 8415

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 13、14 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
治療による人体の処置方法に係るものである。（PCT規則39.1(iv)）

2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかつた。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあつた。  
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかつた。